

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第3712393号
(P3712393)

(45) 発行日 平成17年11月2日 (2005. 11. 2)

(24) 登録日 平成17年8月26日 (2005. 8. 26)

(51) Int. Cl.⁷
C 0 7 D 215/48
A 6 1 K 31/4355
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/4409

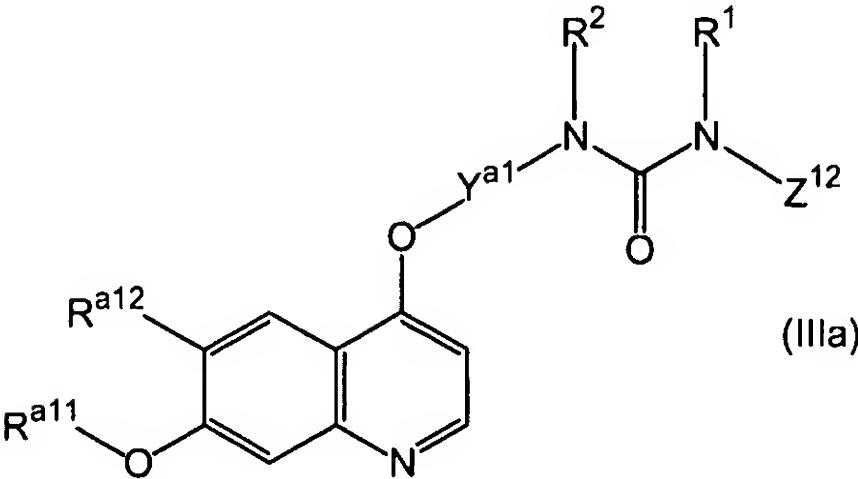
F I
C 0 7 D 215/48
A 6 1 K 31/4355
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/4409

請求項の数 31 (全 388 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-536056 (P2002-536056)	(73) 特許権者	000000217
(86) (22) 出願日	平成13年10月19日 (2001. 10. 19)		エーザイ株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2001/009221		東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 〇 号
(87) 国際公開番号	W02002/032872	(74) 代理人	100088155
(87) 国際公開日	平成14年4月25日 (2002. 4. 25)		弁理士 長谷川 芳樹
審査請求日	平成16年4月16日 (2004. 4. 16)	(74) 代理人	100092657
(31) 優先権主張番号	特願2000-320420 (P2000-320420)		弁理士 寺崎 史朗
(32) 優先日	平成12年10月20日 (2000. 10. 20)	(74) 代理人	100107191
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 長濱 範明
(31) 優先権主張番号	特願2000-386195 (P2000-386195)	(72) 発明者	船橋 泰博
(32) 優先日	平成12年12月20日 (2000. 12. 20)		茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	鶴岡 明彦
(31) 優先権主張番号	特願2001-46685 (P2001-46685)		茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
(32) 優先日	平成13年2月22日 (2001. 2. 22)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

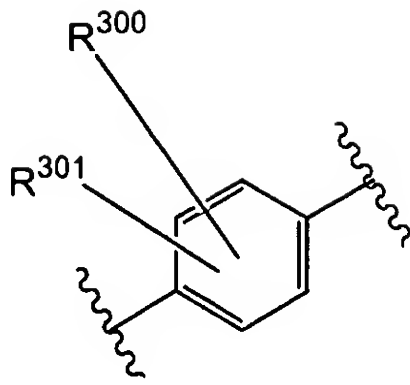
(54) 【発明の名称】 含窒素芳香環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】
【請求項 1】
一般式
【化 1】



〔式中、
R¹ および R² は水素原子を意味する；
Z^{1 2} は水素原子、置換基を有していてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換基を有していてもよい C₃ - 8 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい C₆ - 14 アリール基を意味する；
Y^{a 1} は式

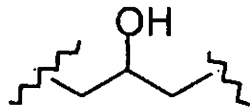
【化 2】



(式中、 R^{300} および R^{301} はそれぞれ独立して水素原子またはハロゲン原子を意味する) ;

R^{a11} は式 $-V^{a21}-V^{a22}-V^{a23}$ (式中、 V^{a21} は C_1-6 アルキレン基または式

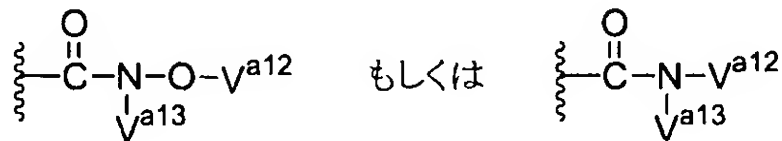
【化 3】



で表される基を意味し、 V^{a22} は単結合または酸素原子を意味し、 V^{a23} は水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよいピロリジニル基、置換基を有していてもよいピペリジニル基、置換基を有していてもよいピペラジニル基、置換基を有していてもよいモルフォリニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基または置換基を有していてもよいピリジル基を意味する) で表される基を意味する ;

R^{a12} はシアノ基または式

【化 4】



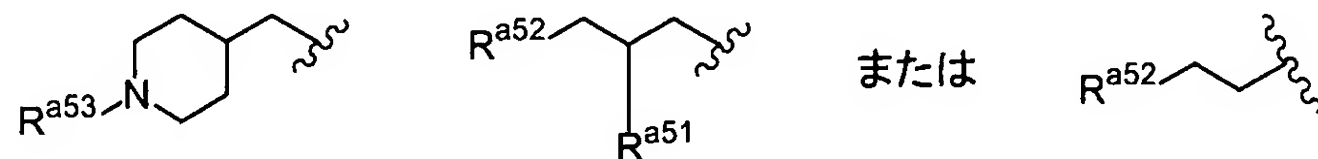
(式中、 V^{a12} および V^{a13} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基を意味する) で表される基を意味する]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 2】

R^{a11} が、メチル基、2-メトキシエチル基、式

【化 5】



(式中、 R^{a53} はメチル基を意味し、 R^{a51} は水素原子または水酸基を意味し、 R^{a52} は 1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基またはジエチルアミノ基を意味する) で表される基である、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3】

R^{a11} が、メチル基または 2-メトキシエチル基である、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 4】

Z^{12} が、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 1~3 のいずれか

10

20

30

40

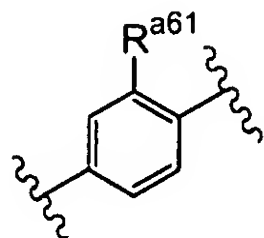
50

1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項5】

Y^{a1} が、式

【化6】



10

(式中、 R^{a61} は水素原子、塩素原子またはフッ素原子を意味する) で表される基である、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項6】

R^{a12} が、シアノ基または式 $-CONHR^{a62}$ (式中、 R^{a62} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する) で表される基である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項7】

R^{a12} が、式 $-CONHR^{a62}$ (式中、 R^{a62} は請求項6における R^{a62} と同意義を意味する) で表される基である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

【請求項8】

前記化合物が、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-シアノフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

30

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

40

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチルピペラジノ))プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

50

N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ハイドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、
 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、
 4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび

10

20

30

40

50

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

から選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項9】

前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよび

N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

から選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項10】

前記化合物が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよび

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

から選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項11】

前記化合物が、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7

10

20

30

40

50

ー (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-
 メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-
 (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-
 (2-ヒドロキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-
 ((2S) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ 10
 -6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ
 -6-キノリンカルボキサミド、
 N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ
 ノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-
 (2-エトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、
 4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7- (2-メ
 トキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、
 N- (2-フルオロ-4- [(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ 20
] フェニル) -N'-シクロプロピルウレア、
 N 6- (2-ヒドロキシエチル) -4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ
) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メ
 トキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4- (cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル) ア
 ミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 N 6-メチル-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミ
 ノ) フェノキシ) - 7- (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミドおよび
 N 6-メチル-4- (3-クロロ-4- ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ 30
 ノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 から選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に
 許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項12】

前記化合物が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ
 ノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドである、請求項1記載の化合物も
 しくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項13】

前記化合物が、4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)
 - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドである、請求項1記載の化合物もしくはそ 40
 の薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項14】

前記化合物が、N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ)
 カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドである
 、請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項15】

前記化合物が、4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)
 - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドである、請求項1記載の化合物もしくはそ
 の薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項16】

前記化合物が、N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドである、請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 17】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 18】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬。

【請求項 19】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物。

10

【請求項 20】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤。

【請求項 21】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤。

【請求項 22】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

20

【請求項 23】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

【請求項 24】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

【請求項 25】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症または糖尿病性網膜症の治療剤。

30

【請求項 26】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

【請求項 27】

前記炎症性疾患が、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応である請求項 26 記載の炎症性疾患治療剤。

【請求項 28】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤。

40

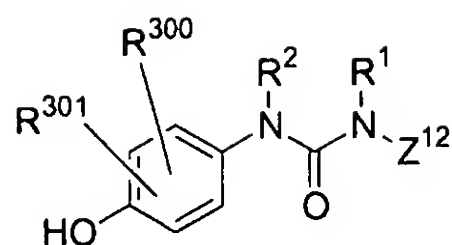
【請求項 29】

請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、肝癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌の治療剤。

【請求項 30】

式

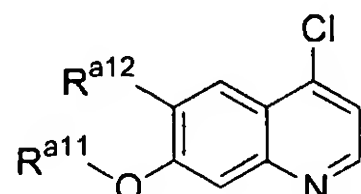
【化 7】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 Z^{12} 、 R^{300} および R^{301} は請求項 1 に記載された定義と同義を意味する〕で表される化合物と、式

【化 8】

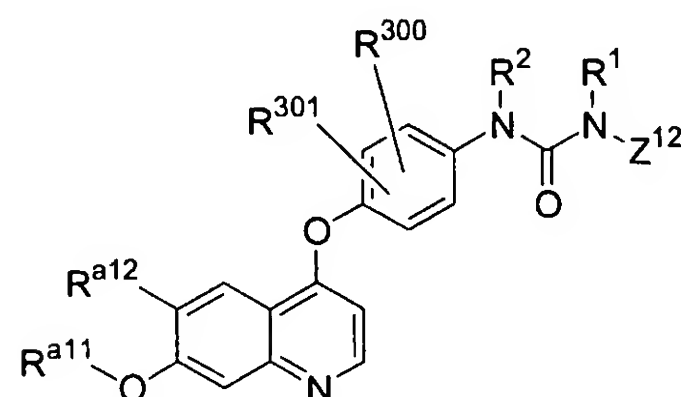
10



〔式中、 R^{a11} および R^{a12} は請求項 1 に記載された定義と同義を意味する〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式

【化 9】

20



〔式中、 R^1 、 R^2 、 Z^{12} 、 R^{300} 、 R^{301} 、 R^{a11} および R^{a12} は請求項 1 に記載された定義と同義を意味する〕で表される化合物の製造方法。

30

【請求項 31】

塩基を用いることを特徴とする、請求項 30 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、血管新生の異常増殖を伴う各種疾患に対する予防および治療に有効な新規化合物、およびかかる新規化合物を含有してなる血管新生阻害剤、抗腫瘍剤などの医薬組成物に関する。

背景技術

血管新生は胎児期の血管樹形成や各臓器の形態的、機能的発達時に不可欠な生物学的現象である。新生血管は内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成などの複数の過程を経て構築され、その過程にはマスト細胞、リンパ球、間質細胞などの関与も重要であることが報告されている (J. Folkman and Y. Shing, J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992)。成就個体では女性性周期において生理的な血管新生が生じるが、成就個体においては血管新生の病的増加が様々な疾患の発症あるいは進行過程に関与していることが知られている。具体的には癌、リウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管腫、乾せんなどが血管新生の異常を伴う疾患としてあげられる (J. Folkman, N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995)。特に固形癌の増殖は血管新生に依存する事が報告されており、血管新生阻害剤が難治性固形癌に対する新しい治療薬になると期待されている (Folkman J., J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990)。

40

ウレア構造を有する化合物に関する先行技術は、W0 9900357およびW0 0043366公報などが

50

ある。

W0 9900357号公報には、rafキナーゼに対する阻害作用を示し抗腫瘍効果を有するビフェニルウレア誘導体が記載されているが、血管新生阻害作用に対する作用は開示されていない。W0 0043366号公報には、インビトロでA375ヒトメラノーマ細胞に対する核形態変化作用が弱く、血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFと略す）で刺激した内皮細胞に対して増殖抑制作用を示し、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されているが、VEGF以外の血管新生因子に対する作用は開示されていない。

発明の開示

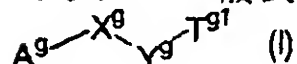
上記の如く、医薬として有用な血管新生阻害化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた血管新生阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。 10

本発明の目的は、（１）強力な血管新生抑制作用を有するもしくは強力な血管新生抑制作用と腫瘍細胞増殖抑制作用の両作用を有することにより抗腫瘍活性を示し、（２）物性、体内動態、安全性などにおいても医薬としての資質に優れた有用性を示し、（３）血管新生の異常増殖を伴う各種疾患の改善、予防および治療に有用である、血管新生阻害化合物を探索し見出すことにある。

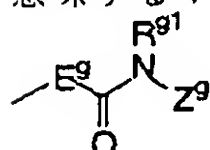
本発明者らは、上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、下式一般式（I）で表される新規な化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、更に、下式一般式（I）もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた血管新生阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。 20

すなわち本発明は、

< 1 > 一般式

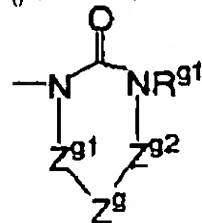


〔式中A^Bは、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する；X^Bは、単結合、-O-、-S-、C₁₋₆アルキレン基、-SO-、-SO₂-または式-N(R^{B3})-（式中、R^{B3}は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基を意味する。）を意味する；Y^Bは、それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、5ないし14員複素環式基、C₁₋₈アルキル基、C₃₋₈脂環式炭化水素基、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、5ないし14員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基、式-(CH₂)_gSO₂-（式中、gは1-8の整数を意味する）、式-(CH₂)_{fa}-CH=CH-(CH₂)_{fb}-（式中、faおよびfbはそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式-(CH₂)_{fa}-CH=CH-(CH₂)_{fb}-SO₂-（式中、faおよびfbはそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式-(CH₂)_{fa}-C≡C-(CH₂)_{fb}-（式中、faおよびfbはそれぞれ0、1、2または3を意味する）または式-(CH₂)_{fa}-C≡C-(CH₂)_{fb}-SO₂-（式中、faおよびfbはそれぞれ0、1、2または3を意味する）を意味する；T^{B1}は、（１）一般式 30



〔式中、E^Bは、単結合または式-N(R^{B2})-を意味する。R^{B2}は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を意味する。R^{B1}は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を 50

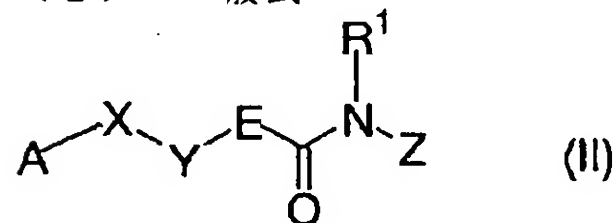
意味する。 Z^8 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、式 $-OR^{200}$ 、式 $-SR^{200}$ 、式 $-COR^{200}$ 、式 $-SO_2R^{200}$ （式中、 R^{200} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。）、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。）、または（2）一般式



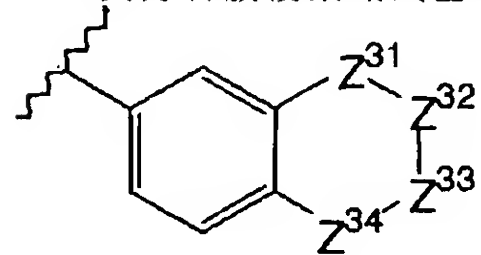
〔式中、 R^{81} および Z^8 は前記 R^{81} および Z^8 と同意義を意味する。 Z^{81} および Z^{83} は、それぞれ同一でも異なってもよく、（1）単結合（2） $-O-$ 、 $-S-$ および窒素原子から選ばれる1以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキソ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基または（3）置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基を意味する。〕で表される基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 > 一般式



〔式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-NR^2-$ を意味する； R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-Z^{11}-Z^{12}$ （式中、 Z^{11} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



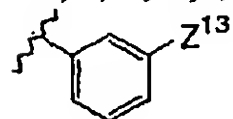
（式中、 Z^{31} 、 Z^{33} および Z^{34} は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。 Z^{32} は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を

意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式、 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 V^{X1} 、 V^{X2} および V^{X22} は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； V^{X3} 、 R^{X1} および R^{X2} は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<3> Xが酸素原子または硫黄原子である、<2>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

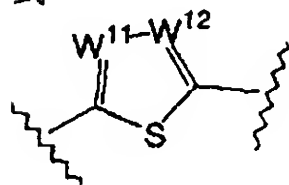
<4> Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、 Z^{13} はニトリル基、メチルスルホニル基または $-NHCOCH_3$ 基を意味する。)

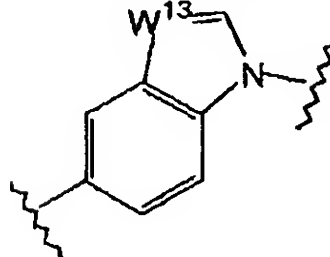
で表される基である、<2>または<3>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<5> Eが式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は<2>における R^2 と同意義を意味する。)で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



(式中、 W^{11} および W^{12} は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基である、<2>~<4>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<6> Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式



(式中、 W^{13} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基である、<2>~<4>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

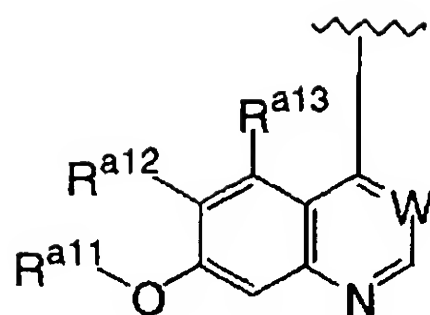
<7> Aが、式

10

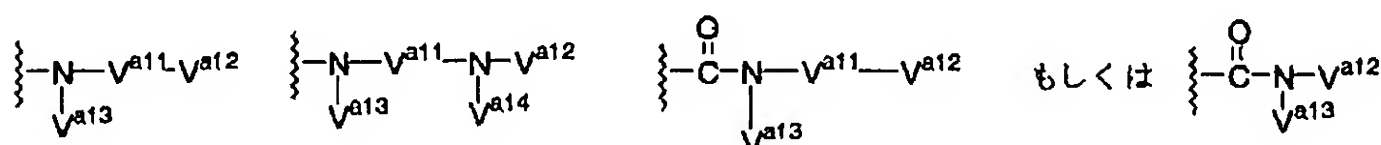
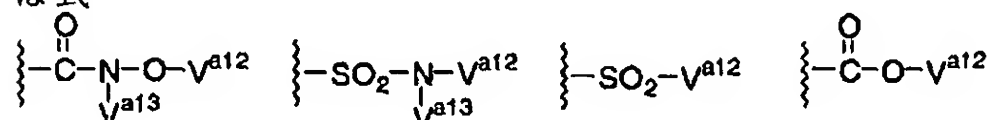
20

30

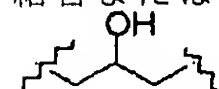
40



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{a13} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する； R^{a12} はシアノ基または式



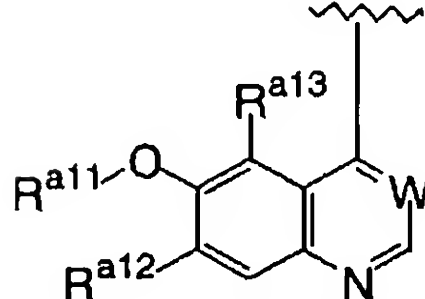
(式中、 V^{a11} は $-CO-$ または $-SO_2-$ を意味する； V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する； R^{a11} は、式 $-V^{a21}-V^{a22}-V^{a23}$ (式中、 V^{a21} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する； V^{a22} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-CONR^{a14}-$ 、式 $-SO_2NR^{a14}-$ 、式 $-NR^{a14}SO_2-$ 、式 $-NR^{a14}CO-$ または式 $-NR^{a14}-$ を意味する (式中、 R^{a14} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。)； V^{a23} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、 $\langle 2 \rangle \sim \langle 6 \rangle$ のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

$\langle 8 \rangle$ Aが、式



(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は $\langle 7 \rangle$ における R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)

で表される基である、 $\langle 2 \rangle \sim \langle 6 \rangle$ のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

$\langle 9 \rangle$ Aが、さらに置換基を有していてもよい式

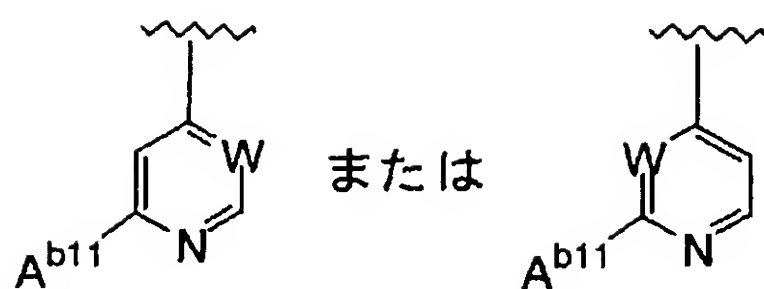
10

20

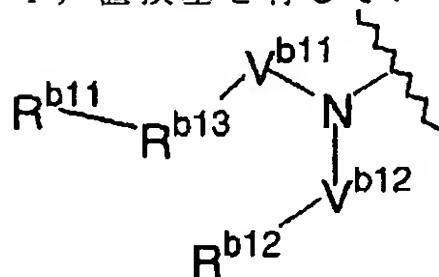
30

40

50



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； A^{b11} は（1）置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または（2）式



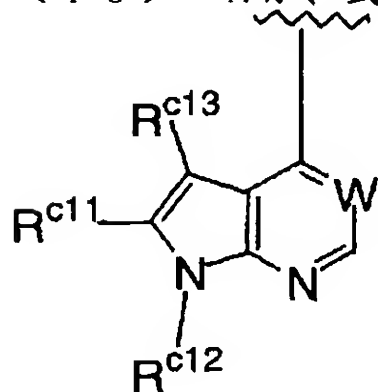
10

（式中、 V^{b11} および V^{b12} はそれぞれ独立して単結合、 $-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ または式 $-(CH_2)_b-CO-$ （式中bは0から6の整数を意味する。）で表される基を意味する； R^{b13} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； R^{b11} および R^{b12} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。）で表される基を意味する。]

20

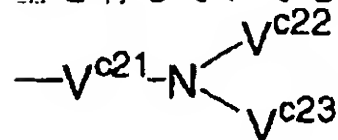
で表される基である、＜2＞～＜6＞のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

＜10＞ Aが、式



30

[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{c13} は、（1）水素原子、（2）シアノ基、（3）ハロゲン原子、（4）ホルミル基、（5）置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、（6）式



40

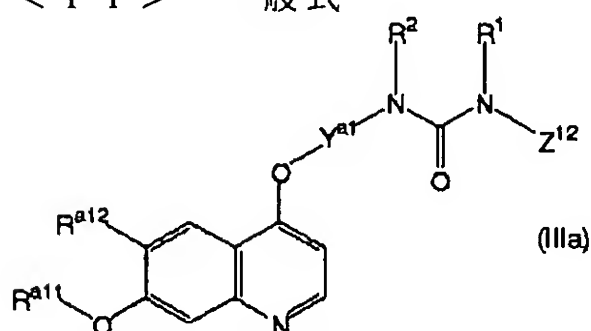
（式中、 V^{c21} は $-CO-$ またはメチレン基を意味する； V^{c22} および V^{c23} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基を意味する。）で表される基または（7）式 $-V^{c21}-O-V^{c22}$ （式中、 V^{c21} および V^{c22} は前記 V^{c21} および V^{c22} と同意義を意味する。）で表される基を意味する； R^{c12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する； R^{c11} は、式 $-V^{c11}-V^{c12}-$

50

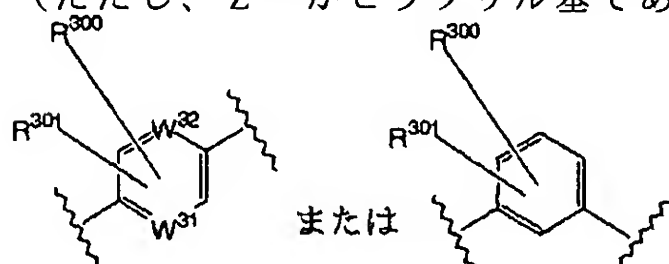
V^{c13} (式中、 V^{c11} は単結合、酸素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または $-CO-$ を意味する； V^{c12} は単結合、酸素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^{c13} は(1)置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(2)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(3)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(4)置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基(5)水酸基、(6)カルボキシ基、(7)置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基、(8)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(9)置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(10)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(11)式 $-N(R^{c21}R^{c22})$ (式中、 R^{c21} および R^{c22} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または(12)水素原子を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、 $\langle 2 \rangle \sim \langle 6 \rangle$ のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

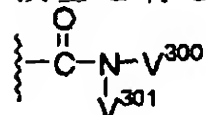
$\langle 11 \rangle$ 一般式



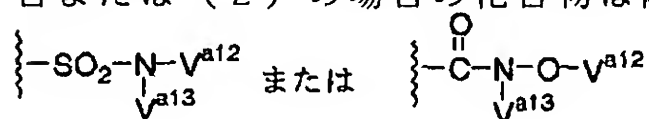
[式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は $\langle 2 \rangle$ における R^1 、 R^2 および Z^{12} と同意義を意味する。(ただし、 Z^{12} がピラゾリル基である場合は除く。)； Y^{a1} は式



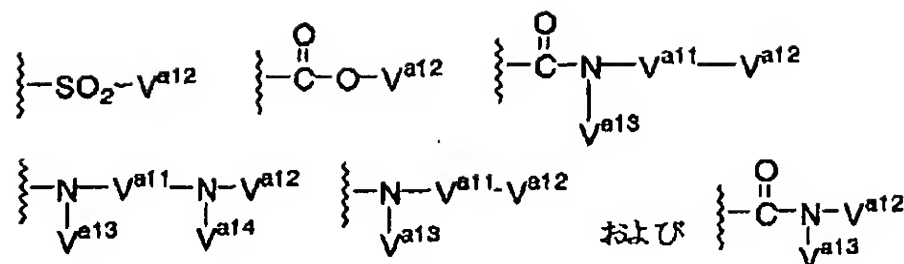
(式中、 W^{31} および W^{32} はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{300} および R^{301} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ホルミル基、式



(式中、 V^{300} および V^{301} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基を意味する。)で表される基を意味する； R^{a11} および R^{a12} は $\langle 7 \rangle$ における R^{a11} および R^{a12} とそれぞれ同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a12} が式



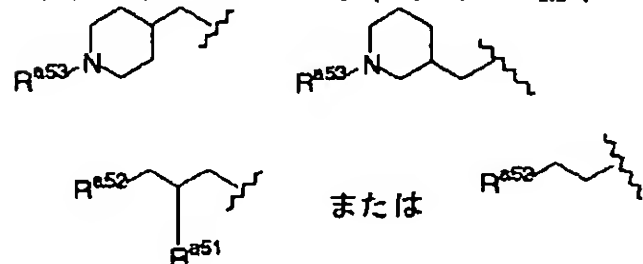
(式中、 V^{a12} および V^{a13} は $\langle 7 \rangle$ における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a12} が式



(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 A^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(g) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

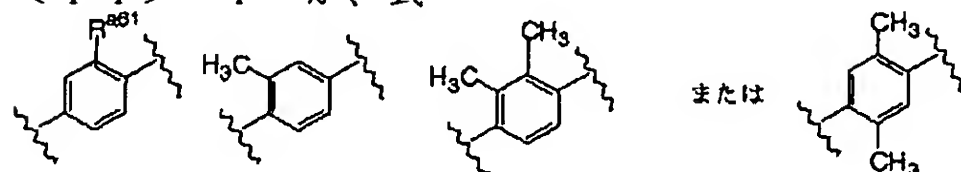
< 12 > R^{all}が、メチル基、2-メトキシエチル基、式



(式中、R^{a53}はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する；R^{a51}は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する；R^{a52}は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)で表される基である、＜11＞に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 3 > Z^{12} が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または4-フルオロフェニル基である、< 1 1 >または< 1 2 >に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

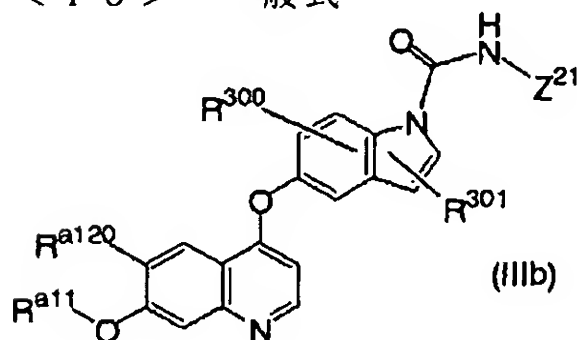
< 1 4 > Y^{a1} が、式



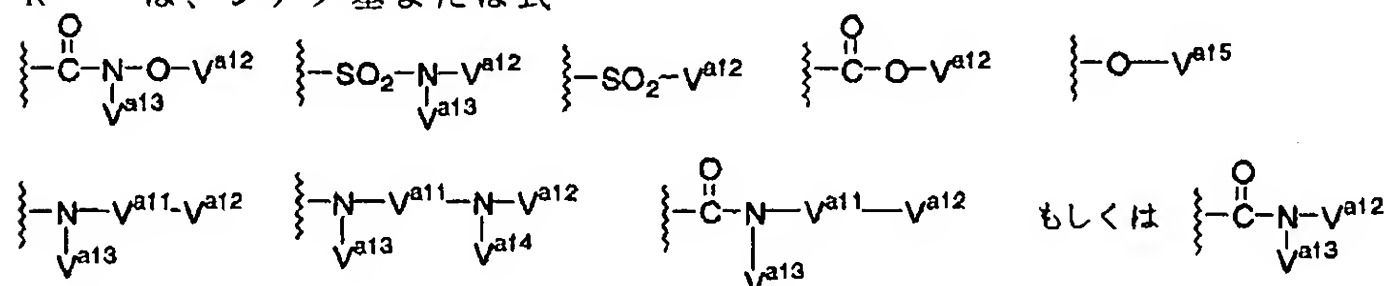
(式中、R^{a61}は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。)で表される基である、＜11＞～＜13＞のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 5 > R^{a12} が、シアノ基または式 $-CONHR^{a62}$ （式中、 R^{a62} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基である、< 1 1 > ~ < 1 4 > のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

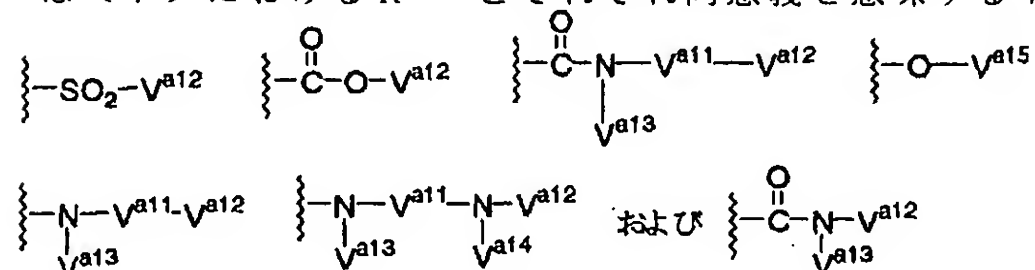
< 1 6 > 一般式



R^{a120} は、シアノ基または式

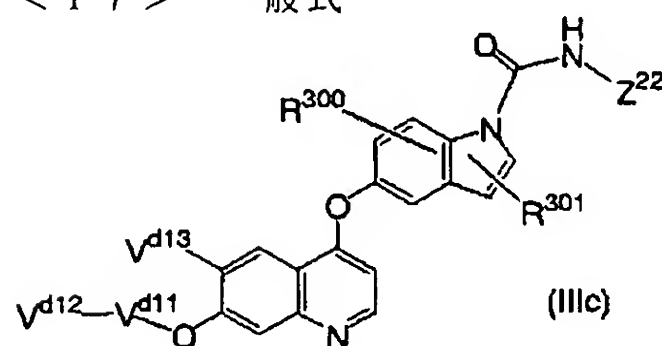


R^{300} および R^{301} は $\langle 11 \rangle$ における 300 および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； R^{a11} は $\langle 7 \rangle$ における R^{a11} とそれぞれ同意義を意味する；ただし、 R^{a120} が式

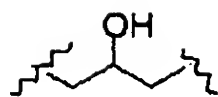


で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

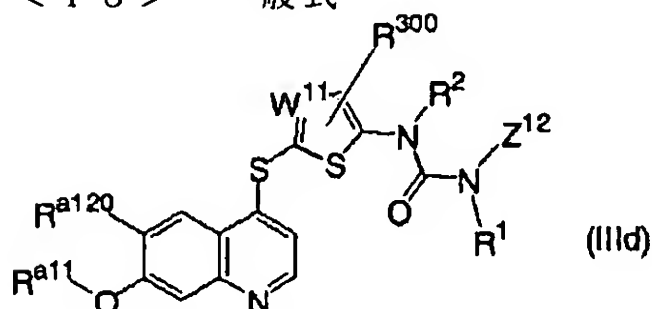
< 17 > 一般式


$$\left\{ \text{---C}\equiv\text{N} \right\} \quad \left\{ \text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{---}\underset{\text{V}^{\text{a13}}}{\text{N}}\text{---O---V}^{\text{a12}} \right\} \quad \text{および} \quad \left\{ \text{---SO}_2\text{---}\underset{\text{V}^{\text{a13}}}{\text{N}}\text{---V}^{\text{a12}} \right\}$$

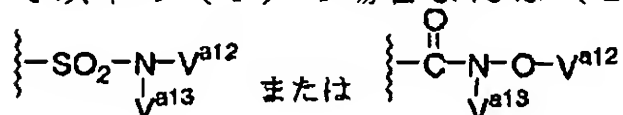
(式中、 V^{a12} および V^{a13} は $\langle 7 \rangle$ における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する; V^{d11} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、または式



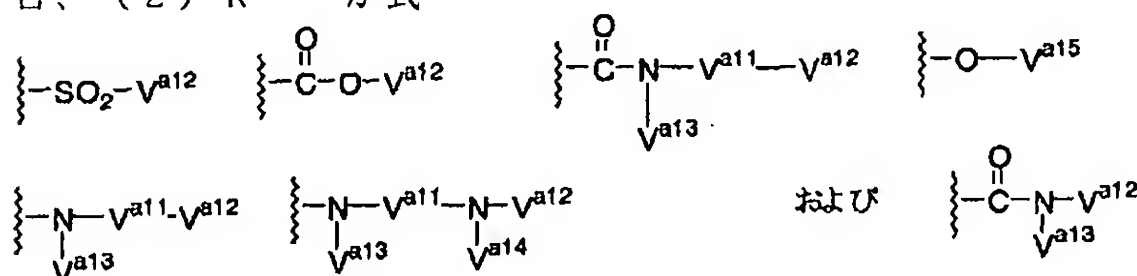
で表される基を意味する； V^{d12} は（１）式 $-NR^{d11}R^{d12}$ （式中、 R^{d11} および R^{d12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。）で表される基または（２）置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；
 < 18 > 一般式



（式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は< 2 >における R^1 、 R^2 および Z^{12} とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{300} は< 11 >における R^{300} と同意義を意味する； R^{a11} は< 7 >における R^{a11} と同意義を意味する； R^{a120} は< 16 >における R^{a120} と同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の（１）の場合または（２）の場合の化合物は除かれる。（１） R^{a120} が式



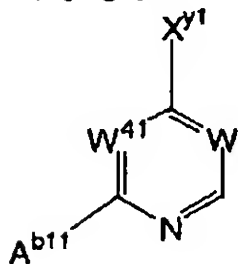
（式中、 V^{a12} および V^{a13} は< 7 >における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。）で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、（２） R^{a120} が式



（式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は< 7 >における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は< 16 >における V^{a15} と同意義を意味する。）からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が（a） C_{6-14} アリール基、（b）5ないし14員複素環式基、（c）5ないし14員芳香族複素環式基、（d）5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、（e）5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、（f）5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または（g）5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。）

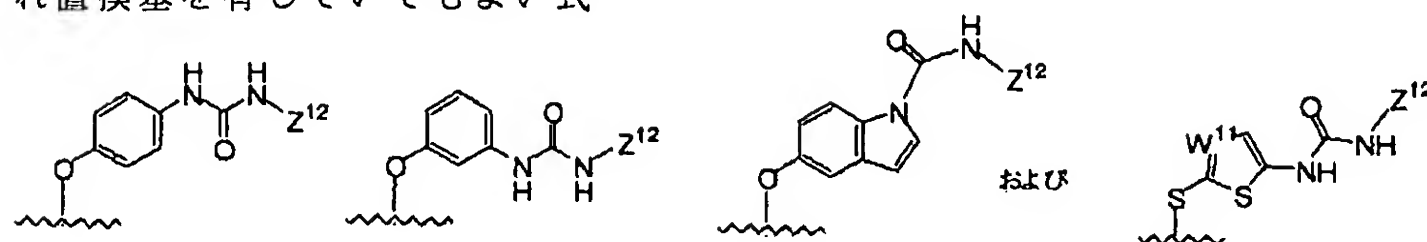
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 19 > 一般式



（式中、 W^{41} および W はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素

原子を意味する。ただし W^{11} および W がともに窒素原子である場合は除く； X^{y1} はそれぞれ置換基を有していてもよい式

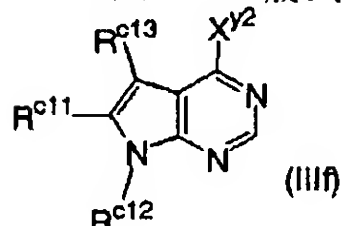


(式中、 Z^{12} は<2>における Z^{12} と同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； A^{b11} は<9>における A^{b11} と同意義を意味する)

10

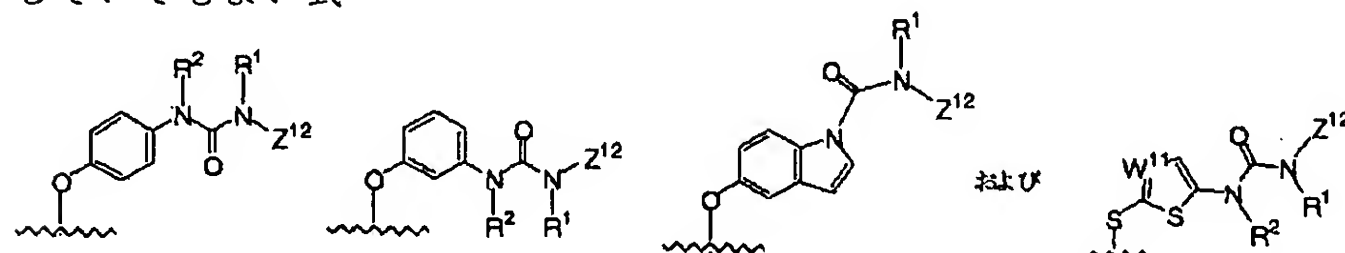
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<20> 一般式



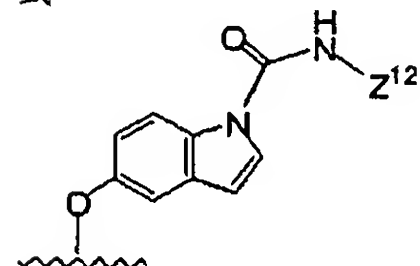
(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 X^{y2} はそれぞれ置換基を有していてもよい式

20



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は<2>における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。 R^{c11} および R^{c12} は、<10>における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^1 および R^2 が水素原子であり、 Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2) X^{y2} が式

30

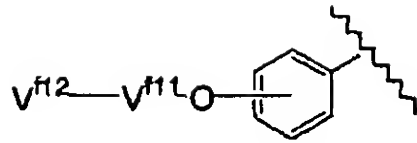


40

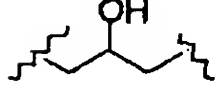
(式中、 Z^{12} は(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(g) C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。) で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<21> R^{c11} が、式

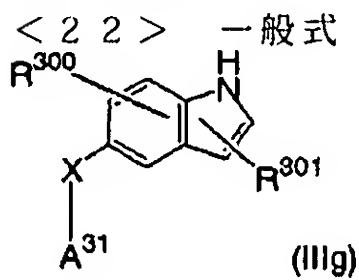


(式中、 V^{f11} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または式

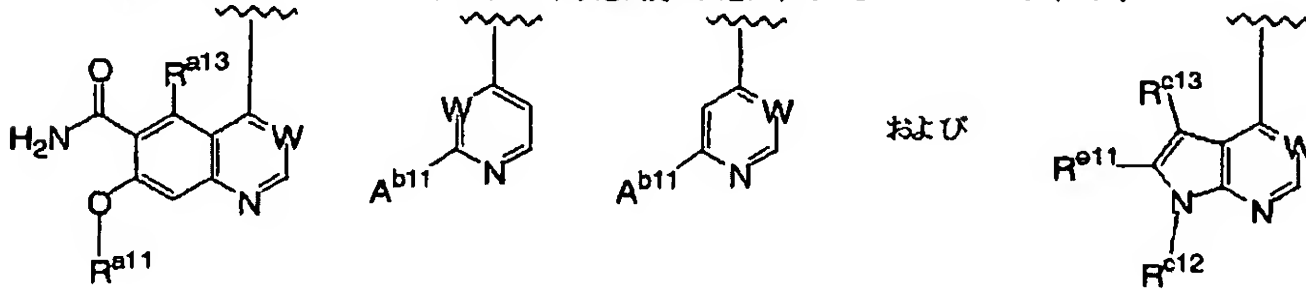


で表される基を意味する； V^{f12} は(1)水素原子、(2)水酸基、(3)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(4)置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(5)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または(6)式
 $-NR^{f21}R^{f22}$ (式中、 R^{f21} および R^{f22} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) 10

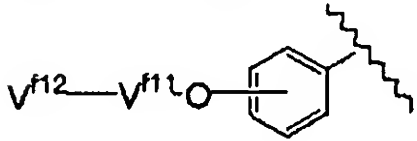
で表される基である、<10>または<20>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；



[式中、Xは<2>におけるXと同意義を意味する； R^{300} および R^{301} は<1>における
 R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； A^{31} は、式 20



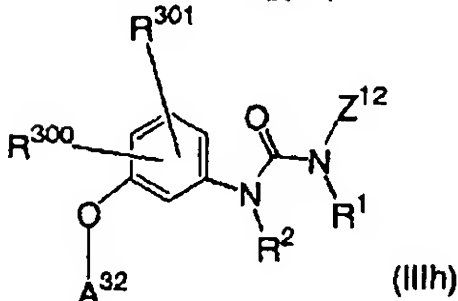
(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 W 、 R^{a11} および R^{a13} は<7>における W 、 R^{a11} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する； A^{b11} は<9>における
 A^{b11} と同意義を意味する； R^{c12} は<10>における R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する； R^{c11} は式 30



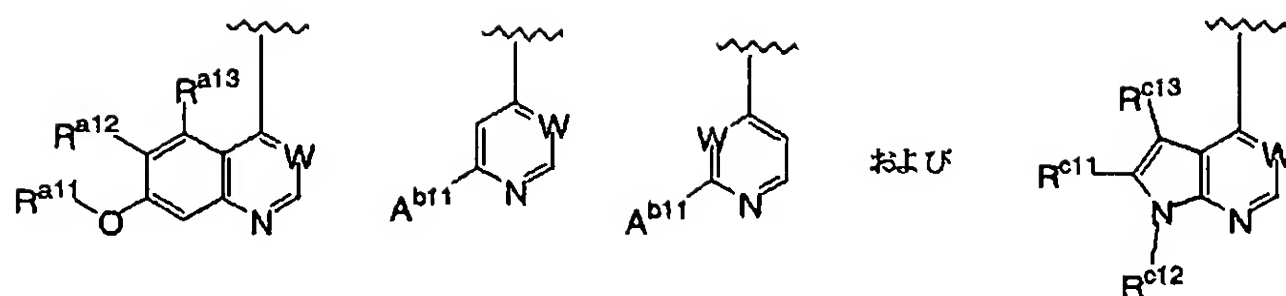
(式中、 V^{f11} および V^{f12} は<21>における V^{f11} および V^{f12} とそれぞれ同意義を意味する。ただし V^{f12} が水素原子である場合は除く) で表される基を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<23> 一般式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は<2>における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； R^{300} および R^{301} は<11>における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； A^{32} は、式



(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は<7>における W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する； A^{b11} は<9>における A^{b11} と同意義を意味する； R^{c11} および R^{c12} は<10>における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。)

10

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<24> 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-シアノフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチルピペラジノ))プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロ

20

30

40

50

フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ハイドロキシエトキシ) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジェチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリル オキシ) フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジェチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリル オキシ) フェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジル オキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア、4-(4-(4-フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(4-フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-メトキシ-4-(4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(2, 4-ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(5-(4-フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ-2-ピリジル オキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(2, 4-ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(4-フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび 4-(4-(4-フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、＜1＞または＜2＞に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物；

＜25＞ 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-

キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、
 N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メト
 キシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'-シクロプロピルウレア、N- (4-
 ((6-シアノ-7- (((2R) -3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル
) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレ
 ア、N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリ
 ジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロ
 フェニル) ウレア、N- {4- [6-シアノ-7- (2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-
 1-イル-プロボキシ) -キノリン-4-イロキシ] -2-メチルフェニル} -N'-シ
 クロプロピル-ウレア、4- (4- (4-フルオロアニリノ) カルボニル) -4-メチル
 アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4- (3-クロロ-
 4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノ
 リンカルボキサミド、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミ
 ノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、N6-
 シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) ア
 ミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6- (2-メトキ
 シエチル) -4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ
) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6- (2-ピリジル)
 -4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキ
 シ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6- (2-フルオロエチル) -4-
 (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)
 -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4-
 ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-
 キノリンカルボキサミド、N6-メチル-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピ
 ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミ
 ド、N6-エチル-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル)
 アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、6-カルバモイル
 -4- (1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ) -7-メトキシ
 キノリン、6-カルバモイル-7-メトキシ-4- (1-プロピルカルバモイル-1H-
 インドール-5-イルオキシ) キノリン、6-カルバモイル-7-メトキシ-4- [1-
 (1-メチル) エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ] キノリン、N
 4- (4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ピ
 リジル) -1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド、N1-フェニル-3-クロロ-
 5- [(2- { [(1-メチル-4-ピペリジル) カルボニル] アミノ} -4-ピリジル
) オキシ] -1H-1-インドールカルボキサミド、N4- [4- (3-クロロ-4- {
 [(4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) -2-ピリジル] -1-
 メチル-4-ピペリジンカルボキサミド、1- (2-クロロ-4- {6- [4- (2-ジ
 エチルアミノエトキシ) -フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル
 オキシ} フェニル) -3-シクロプロピルウレア、1- {2-クロロ-4- [6- [4-
 ((2R) -2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロボキシ) -フェニル] -7H-
 ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} -フェニル} -3-シクロプロピル
 ウレア、1- (2-クロロ-4- {6- [4- ((2R) -2-ヒドロキシ-3-ピロリ
 ジンプロボキシ) -フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオ
 キシ} -フェニル} -3-シクロプロピルウレア、および1- (2-クロロ-4- {6-
 [4- (2-ジエチルアミノプロボキシ) -フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピ
 リミジン-4-イルオキシ} フェニル) -3-シクロプロピルウレアから選ばれるいづれ
 か1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容さ
 れる塩またはそれらの水和物；
 <26> 前記化合物が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル)
 アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4- (3-クロロ-

10

20

30

40

50

4員芳香族複素環式基を意味する； V^{X3} 、 R^{X1} および R^{X2} は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理的に許容されうる担体とを含む医薬組成物；

<30> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤； 10

<31> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤；

<32> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤；

<33> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤；

<34> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤； 20

<35> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤；

<36> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤；

<37> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤；

<38> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤； 30

<39> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、膵臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤；

<40> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤；

<41> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

<42> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること； 40

などに関する

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、 50

還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。さらに、水をはじめとする溶媒和物も本発明に含まれる。

以下に、本明細書において用いる語句の定義をする。

本明細書中において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を意味し、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

本明細書中において「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基である。

本明細書中において「C₁₋₆アルキレン基」とは前記「C₁₋₆アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

本明細書中において「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を意味し、炭素数2以上の前記「C₁₋₆アルキル基」中に二重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2,

10

20

30

40

50

2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、
 1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル
 基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-
 イル基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-
 1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブテ
 ン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブ
 テン-1-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペン
 テン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテ
 ン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン
 -3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-
 1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2
 -イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-
 イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-メチル-1-ペン
 テン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-メチル-1-ペンテン
 -1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペンテン-1
 -イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル
 基、4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基
 、2-メチル-3-ペンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、4
 -メチル-3-ペンテン-1-イル基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メ
 チル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-4-ペンテン-1-イル基、4-メチル
 -4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-イル基、2-メチル-1
 -ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチル-1-ペ
 ンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテ
 ン-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン
 -2-イル基、1-メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-
 イル基、3-メチル-3-ペンテン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル
 基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、2-メチル-4-ペンテン-2-イル基、
 3-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペンテン-2-イル基、1-
 メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチ
 ル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-
 2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-
 ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル
 基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル
 基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基
 、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、
 2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3
 -ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエテニ
 ル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル
 基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-
 ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-
 1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-
 プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテ
 ン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-
 イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、
 3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチ
 ル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブ
 テン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-
 1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル
 基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-
 エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメ

10

20

30

40

50

チル-1-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基であり、より好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

本明細書において「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、炭素数2以上の前記「 C_{1-6} アルキル基」中に三重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル

[illegible]

プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

10

本明細書中において「C₃₋₈のシクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「C₃₋₈シクロアルケニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルケニル基を示し、具体的には例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基が挙げられる。

本明細書中において「C₃₋₈シクロアルキニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキニル基を示し、具体的には例えば、シクロヘキシニル基が挙げられる。

本明細書中において「C₃₋₈シクロアルキルオキシ基」とは、上記C₃₋₈シクロアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

20

本明細書中において「C₃₋₈脂環式炭化水素基」とは、炭素数3～8の環状の炭化水素基であり、前記「C₃₋₈のシクロアルキル基」、「C₃₋₈シクロアルケニル基」、および「C₃₋₈シクロアルキニル基」で定義された置換基を意味する。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「C₁₋₆アルコキシ基」とは、酸素原子に前記「C₁₋₆アルキル基」が結合した置換基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-

30

40

50

プロポキシ基、*i*-プロポキシ基である。

本明細書中において「C₂₋₇アシル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」、「C₂₋₆アルケニル基」、「C₂₋₆アルキニル基」、またはフェニル基の末端にカルボニル基が結合した置換基を意味し、具体的に例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基である。

10

本明細書中において「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、前記「C₁₋₆アルコキシ基」が結合するカルボニル基を意味し、具体的に例示すると、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*sec*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、2-エチルプロポキシカルボニル基などがあげられる。

本明細書中において「*n*-」とはノルマルタイプまたは1級置換基であることを意味し、「*sec*-」とは2級置換基であることを意味し、「*tert*-」とは3級置換基であることを意味し、「*i*-」とはイソタイプの置換基であることを意味する。

20

本明細書中において「C₁₋₆アルキレンジオキシ基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基の末端にそれぞれ酸素原子を有する置換基を意味し、具体的には例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基、ペンチレンジオキシ基、ヘキシレンジオキシ基などが挙げられる。

本明細書中において「C₆₋₁₄アリール基」とは、炭素数6ないし14の芳香族環式基をいい、具体的には例えば、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセンなどが挙げられ、好ましくはベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレンなどである。

30

本明細書中において「ヘテロ原子」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

本明細書中において「5ないし14員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族である環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、インドール環、イソインドール環、インドリジン環、プリン環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、イミダゾピリジン環、イミダゾトリアジン環、ピラジノピリダジン環、アクリジン環、フェナントリジン環、カルバゾール環、カルバゾリン環、ペリミジン環、フェナントロリン環、フェナシン環、オキサジアゾール環、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などの含窒素芳香族複素環；チオフェン環、ベンゾチオフェン環などの含硫黄芳香族複素環；フラン環、ピラン環、シクロペンタピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環などの含酸素芳香族複素環；チアゾール環、チアジゾール、イソチアゾール環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、フェノチアジン環、イソキサゾール

40

50

環、フラザン環、フェノキサジン環、ピラゾロオキサゾール環、イミダゾチアゾール環、チエノフラン環、フロピロール環、ピリドオキサジン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、チエノピリミジン環、オキサゾール環などの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。かかる「5ないし14員芳香族複素環式基」としては、好ましくはピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、ピロロピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられ、より好ましくはピリジン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。

10

本明細書中において「5ないし14員非芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族でない環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、N-メチルピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、オキサチオラニル基、ピリドン環、2-ピロリドン環、エチレンウレア環、1,3-ジオキサラン環、1,3-ジオキササン環、1,4-ジオキササン環、フタルイミド環、スクシンイミド環などの非芳香族複素環式基があげられる。かかる「5ないし14員非芳香族複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール基などがあげられる。

20

本明細書中において「5ないし14員複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族または非芳香族である環式基を意味し、前者が「5ないし14員芳香族複素環式基」であり、後者が「5ないし14員非芳香族複素環式基」である。したがって、「5ないし14員複素環式基」の具体例としては、前述の「5ないし14員芳香族複素環式基」の具体例並びに前述の「5ないし14員非芳香族複素環式基」の具体例をあげられる。

30

かかる「5ないし14員複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、カルボスチリル環などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環などがあげられ、さらに好ましくはチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環である。

40

本明細書中において「6ないし14員芳香族複素環式基」とは、前記「5ないし14員芳香族複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えばピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環などがあげられる。

本明細書中において「6ないし14員複素環式基」とは、前記「5ないし14員複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置

50

換基を意味する。具体的には例えば、ピペリジニル基、ピペラジニル基、N-メチルピペラジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサン環、フタリイミド環などがあげられる。

本明細書中において「C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基(=アラルキル基)」とは前記「C₁₋₆アルキル基」において、置換可能な部分が上記「C₆₋₁₄アリール基」で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基などが挙げられる。好ましくはベンチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

10

本明細書中において「5ないし14員複素環式基C₁₋₆アルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」において、置換可能な部分が上記「5ないし14員複素環式基」で置換された基をいい、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、2-キノリノメチル基などを意味する。

20

本明細書中において「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などのアルキルチオ基；例えばフェニルチオ基、トルイルチオ基、2-ピリジルチオ基などのアリールチオ基；例えばメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；例えばベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基；例えばアセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基；例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などのアルコキシ基；例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基などのアルキルアミノ基；例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などのジアルキルアミノ基；ジフェノキシホスホリルオキシ基などの置換ホスホリルオキシ基などが挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などである。

30

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義であり、置換基は具体的には例えば、(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)チオール基、(4)ニトロ基、(5)ニトリル基、(6)オキソ基、(7)アジド基、(8)グアニジノ基、(9)ヒドラジノ基、(10)イソシアノ基、(11)シアネート基、(12)イソシアネート基、(13)チオシアネート基、(14)イソチオシアネート基、(15)ニトロソ基、(16)カルバミド基(ウレイド基)、(17)ホルミル基、(18)C₁₋₆イミドイル基、(19)それぞれハロゲン化または水酸化されていてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、C₃₋₆シクロアルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₂₋₆アルケニルチオ基、C₂₋₆アルキニルチオ基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、またはC₁₋₆アルキレンジオキシ基、(20)C₆₋₁₄アリール基、(21)5ないし14員複素環式基、(22)カルボキシ基、(23)トリフルオロメチル基、(24)C₆₋₁₄アリールC₁₋₆

40

50

アルキル基 (25) 5 ないし 14 員複素環 C_{1-6} アルキル基または (26) 式 $-V^{XX1}-V^{XX2}-V^{XX3}-V^{XX4}$ (式中 V^{XX1} 、 V^{XX2} および V^{XX3} はそれぞれ独立して 1) 単結合、2) 酸素原子、3) 硫黄原子、4) 式 $-CO-$ 、5) 式 $-SO-$ 、6) 式 $-SO_2-$ 、7) 式 $-NR^{XX1}-$ 、8) 式 $-CONR^{XX1}-$ 、9) 式 $-NR^{XX2}CO-$ 、10) 式 $-SO_2NR^{XX1}-$ 、11) 式 $-NR^{XX1}SO_2-$ 、12) 式 $-O-CO-$ 、13) 式 $-C(O)O-$ 、14) 式 $-NR^{XX1}C(O)O-$ 、15) 式 $-NR^{XX1}C(O)NR^{XX2}-$ 、16) 式 $-O-C(O)NR^{XX1}-$ 、17) 式 $-O-C(O)O-$ 、18) C_{1-6} アルキレン基、19) C_{2-6} アルケニル基、20) C_{1-6} アルキニル基、21) C_{3-8} 脂環式炭化水素基、22) C_{6-14} アリール基、23) 5 ないし 14 員複素環式基または 24) 5 ないし 14 員芳香族複素環式基を意味する； V^{XX4} 、 R^{XX1} および R^{XX2} は、それぞれ独立して 1) 水素原子、2) C_{1-6} アルキル基、3) C_{2-6} アルケニル基、4) C_{1-6} アルキニル基、5) C_{3-8} 脂環式炭化水素基、6) C_{6-14} アリール基、7) 5 ないし 14 員複素環式基、8) 5 ないし 14 員芳香族複素環式基または 9) C_{1-6} アルコキシ基を意味する。) で表される基などがあげられる。

10

従って「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジメチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキ

20

30

40

50

ル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。

本明細書において「C₁₋₆イミドイル基」とは、例えば、ホルムイミドイル、ヘキサニイミドイル、スクシンイミドイルなどがあげられる。

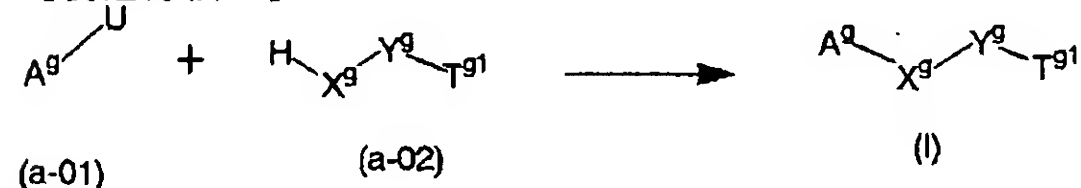
本明細書において、環Aが5ないし14員複素環式基を意味する場合、ピリジン環、ピリミジン環、ピリドピリミジン環、イソキノリン環、フタラジン環、キノリン環、キナゾリン環、ピリミドピリミジン環、キノキサリン環、ピリドピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、インドール環、ピラゾロピリジン環、ピラゾロピリミジン環、チエノピリジン環、チエノピリミジン環、ベンゾチアゾール環、チアゾロピリジン環、チアゾロピリミジン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、イミダゾピリミジン環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ベンゾフラン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、ベンゾオキサゾール環、オキサゾロピリジン環、オキサゾロピリミジン環、ピリドピリミジン-7-オン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリドン環、ピリミドン環、オキシインドール環、ピラゾロキナゾリン環、ピラゾロキノリン環、ピロロキナゾリン環、ピロロキノリン環、イソインドリネン-1-オン環、イソアザインドリネン-1-オン環、イソフラボン環、ベンゾピラネン-4-オン環、ベンズイミダゾリネン-2-オン環、1,3-ジオキサ-1,3-ジヒドロインドール環、2,3-ジヒドロピロロピリジン-2-オン環、2,3-ジヒドロピロロキノリン-2-オン環、イミダゾール-2-オン環、ベンゼン環、ナフタレン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イサチアゾール環およびキナゾリン-4-オン環から選ばれる1の環が望ましい。好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、キナゾリン環、ピリドピリジン環、ピリドピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、チアゾロピリジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。より好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、チエノピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環などがあげられるが、これらに限定されるものではない。

また、Yが5ないし14員複素環式基などのヘテロ原子を有する基を意味する場合、当該ヘテロ原子からXやT⁸¹などの置換基に結合する場合も当然本発明中に含まれる。

次に、本発明化合物の製造法について述べる。一般式(I)や(II)で示される本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、代表的なものとしては、例えば以下に示す方法により製造することができる。

〔代表的製造方法〕

〔製造方法1〕

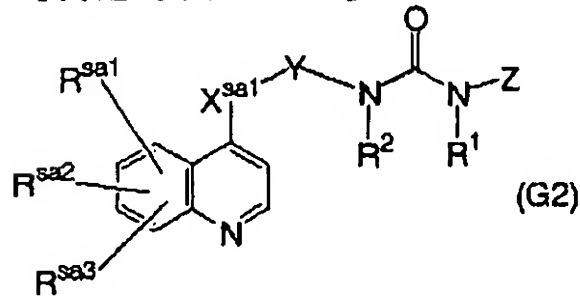


式中、Uは脱離基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。脱離基は、例えばハロゲン基、トリフルオロメタンスルフォニル基などを挙げることができる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどが挙げられる。塩基として有機塩基、無機塩基を加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

以下、代表的製造方法における各式中、Z、R³⁰⁰、R³⁰¹、W、W¹¹、R¹、R²およびYは前記定義と同意義を意味する；X^{sa1}は酸素原子または硫黄原子を意味する；R^{sa4}は前記定義R²と同意義を意味する；R^{sa5}は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アリール基を意味する；化合物(a-6)は化合物(a-61)または化合物(a-62)を意味する；R^{sa70}は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する；G₁は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意

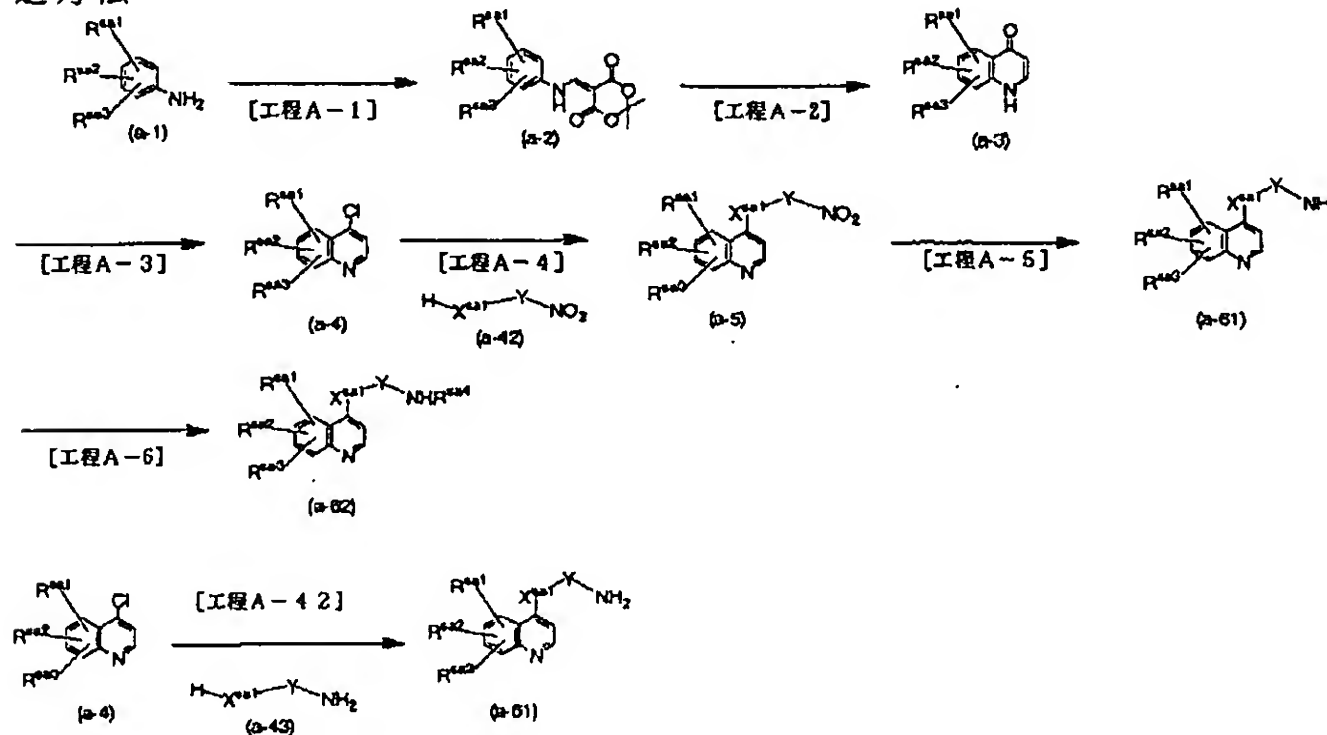
味する；Uは脱離基を意味する；nおよびsはそれぞれ0から6の整数を意味する； R^{sa90} はニトロ基またはアミノ基を意味する； R^{sa82} はt-ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する； R^{sa1} 、 R^{sa2} 、 R^{sa3} 、 R^{sa50} 、 R^{sa60} 、 R^{sa71} および R^{sa80} はそれぞれ独立して、前記(3)記載の環Aが有していてもよい置換基から選ばれる置換基と同意義を意味する。

[製造方法2-1]



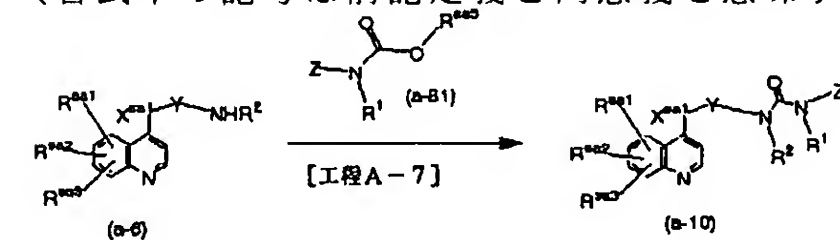
10

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G2)の代表的製造方法

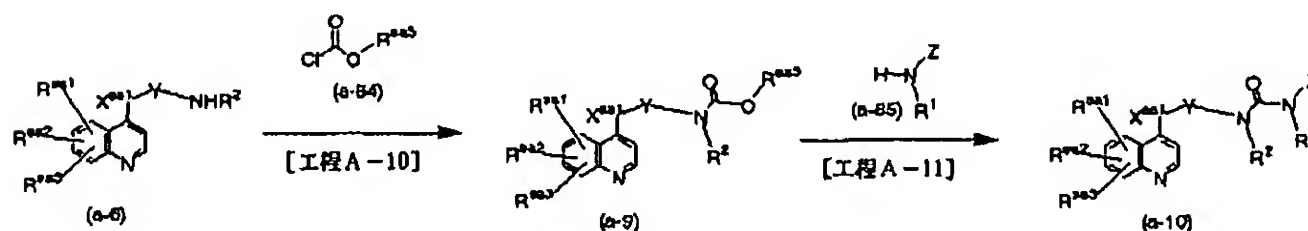
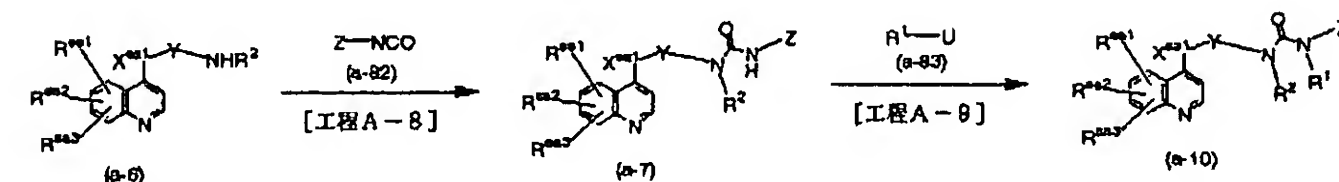


20

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)



30



40

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程A-1><工程A-2>

アニリン誘導体(a-1)からキノロン誘導体(a-3)への環化反応の工程である。テトラヒドロロン(Tetrahedron)53, 1743(1997)などで報告されている常法を用いて合成することができる。

<工程A-1>

50

具体的には例えば、所望の置換基を有するアニリン誘導体 (a-1) にトリメチルオルトホルメートまたはトリエチルオルトホルメートなどのオルトエステル誘導体とメルドラム酸をエタノールなどのアルコール中で反応させることにより化合物 (a-2) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-2>

次いで、化合物 (a-2) をフェニルエーテル、ビフェニルなどの混合溶媒またはダウサーム (Dawtherm A) 中で加熱することにより化合物 (a-3) を得ることができる。反応温度は40℃から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

10

<工程 A-3>

クロル化の工程である。化合物 (a-3) にオキシ塩化リン、塩化チオニルなどの塩素化剤を反応させることにより化合物 (a-4) を得ることができる。反応溶媒は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ベンゼン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-4>

化合物 (a-4) と化合物 (a-42) を反応させてニトロ体化合物 (a-5) を得る工程である。反応溶媒としては1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼン、2,6-ルチジンなどを用いることができる。反応は塩基を加えてもよく、具体的には例えばジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジンなどの有機塩基または炭酸カリウムなどの無機塩基などを用いることができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

20

<工程 A-42>

化合物 (a-4) と化合物 (a-43) を反応させてアミノ体化合物 (a-61) を得る工程である。反応溶媒としては1-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応には水素化ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-5>

ニトロ体化合物 (a-5) のアミノ体化合物 (a-61) への還元反応の工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられている条件により行うことができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、鉄-塩酸、または鉄-酢酸などによる還元、水酸化パラジウム-水素による接触還元などがあげられる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

30

<工程 A-6>

アミノ体化合物 (a-61) のアルキル化の工程である。アミノ体化合物 (a-61) とアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物 (a-62) を得ることができる。また、アミノ体化合物 (a-61) に塩基存在下、酸クロリド誘導体あるいは酸無水物を反応させ、次いで水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で還元することにより化合物 (a-62) を得ることもできる。

40

<工程 A-7>

アミノ誘導体 (a-61) または化合物 (a-62) にカーバメート誘導体 (a-81) を反応させウレア誘導体化合物 (a-10) を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行う。反応は水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

<工程 A-8>

50

アミノ誘導体 (a-61) または化合物 (a-62) にイソシアナート誘導体 (a-82) を反応させ化合物 (a-7) を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行うことができる。反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

<工程 A-9>

化合物 (a-7) と化合物 (a-83) をピリジンなどの塩基存在下反応させウレア誘導体 (a-10) を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができ、反応時間は10分から30時間である。反応温度は0℃から加熱還流温度で行うことができる。

10

<工程 A-10>

アミノ体化合物 (a-61) または化合物 (a-62) にフェニルクロロホルメートなどのカーバメート化試薬 (a-84) を作用させカーバメート誘導体 (a-9) を得る工程である。反応はピリジンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

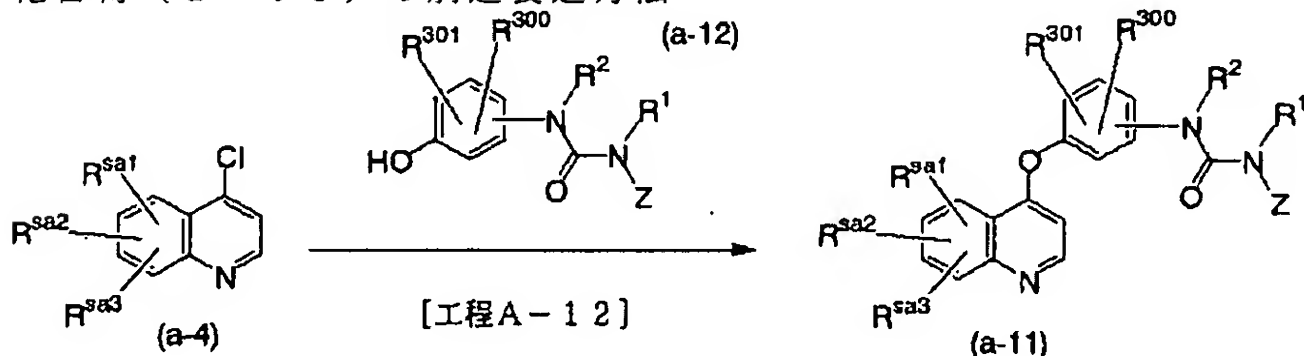
<工程 A-11>

カーバメート誘導体 (a-9) にアミン誘導体 (a-85) を作用させることによりウレア誘導体化合物 (a-10) を得る工程である。反応はトリエチルアミンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを溶媒として使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は室温から加熱還流温度である。

20

[製造方法 2-2]

化合物 (a-10) の別途製造方法



30

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

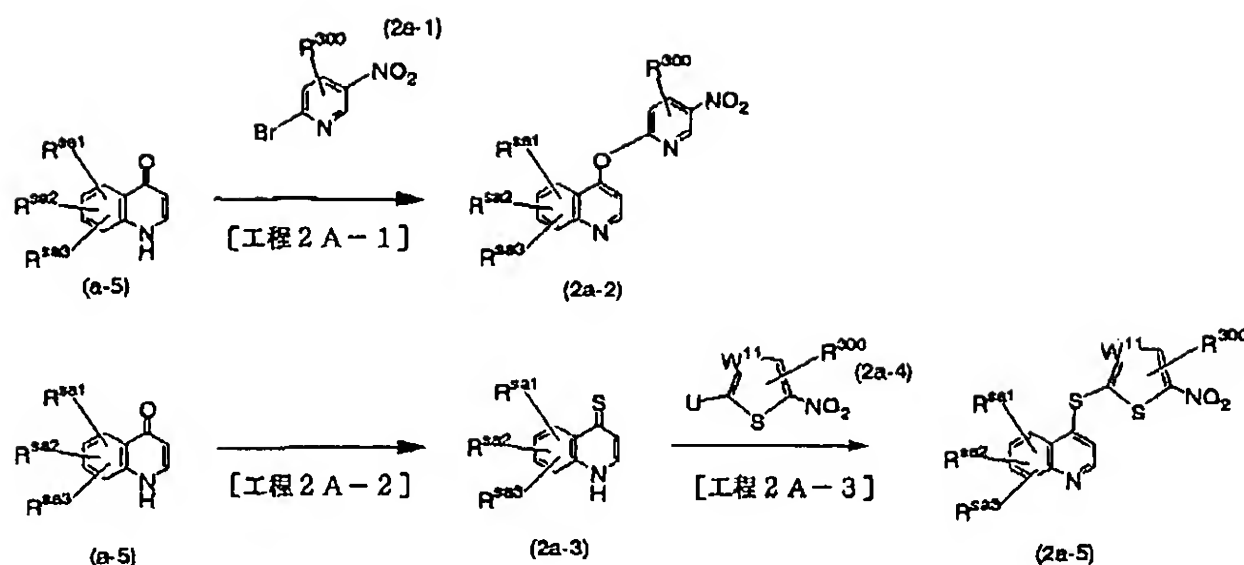
<工程 A-12>

4-クロロキノリン誘導体 (a-4) にウレア構造を部分構造として有するフェノール誘導体 (a-12) を作用させ、直接一工程で目的の化合物 (a-11) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として使用することができる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

40

[製造方法 2-3]

化合物 (a-5)、化合物 (a-61) の別途製造方法



10

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 A-1>

化合物 (a-5) にピリジン誘導体 (2a-1) を反応させ、化合物 (2a-2) 得る工程である。反応は炭酸カリウムなどの塩基を用いてもよい。反応溶媒はジメチルホルムアミドなどが用いることができ、反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

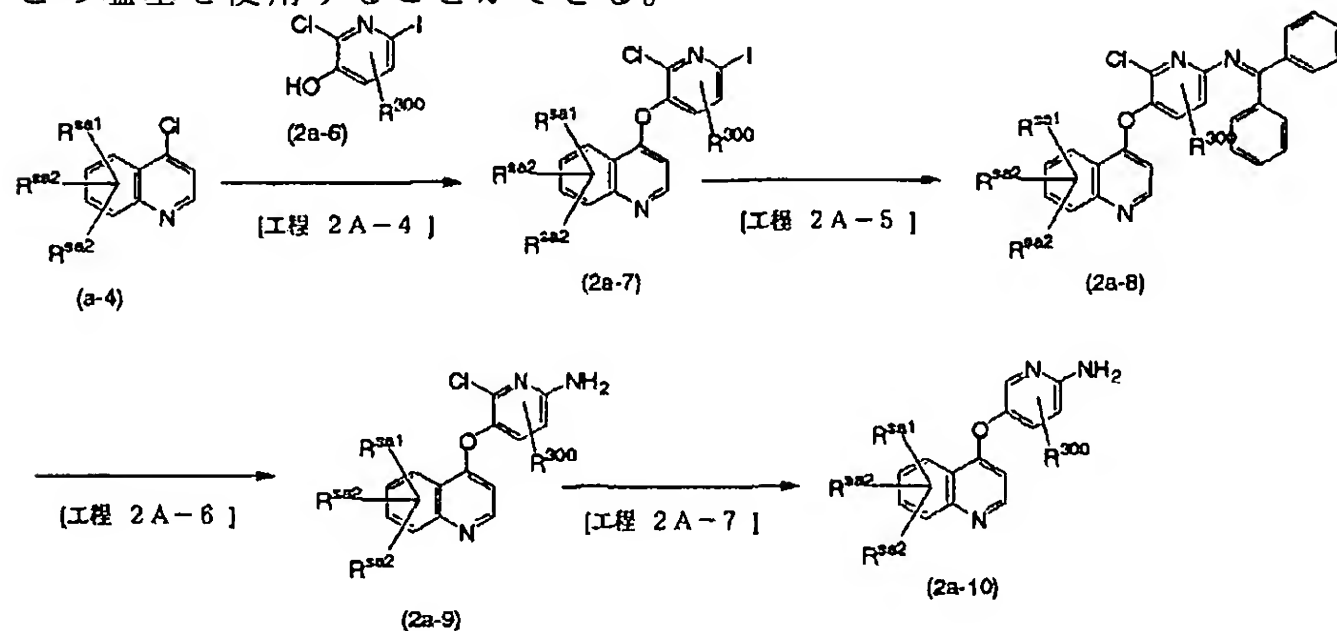
<工程 2 A-2>

キノロン体 (a-5) のチオキノロン体 (2a-3) への変換反応する工程である。反応試薬として、硫化ナトリウム、5硫化リンなどの硫黄化試薬をキノロン体 (a-5) に作用させることによりチオキノロン体を得ることができる。反応溶媒として、ジグリムなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10分から30時間である。

20

<工程 2 A-3>

チオキノロン体 (2a-3) に化合物 (2a-4) を反応させ化合物 (2a-5) を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度室温から加熱還流温度である。反応時間は、10分から30時間である。適宜、ピリジンなどの塩基を使用することができる。



30

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 A-4>

化合物 (a-4) にヒドロキシピリジン誘導体 (2a-6) を反応させることにより化合物 (2a-7) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いることができる。適宜塩基として有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなど、また無機塩基、例えば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 2 A-5>

化合物 (2a-7) とイミン誘導体とのパラジウムカップリング反応により化合物 (2a-8) を得る反応である。反応は、トルエンなどを溶媒として使用し、触媒としてパラジ

50

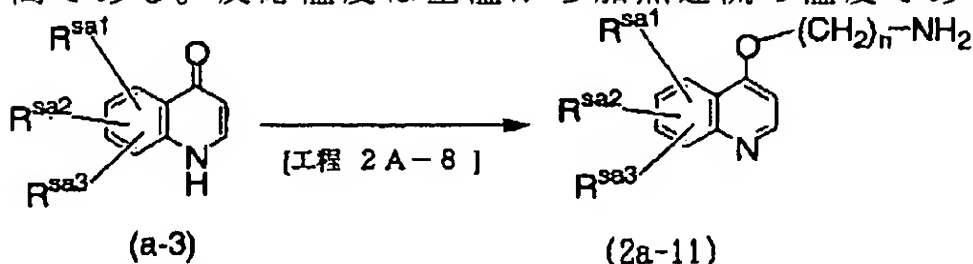
ウム誘導体、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、フォスフィン誘導体、例えば、（2，2′-ビス（ジフェニルフォスフィノ）-1，1′-ビナフチル）を使用し、塩基として、例えば、t-ブトキシカリウムなどを使用することができる。反応温度は、約50℃から加熱還流温度である。反応時間は、約1時間から10時間である。

<工程2A-6>

化合物（2a-8）からアミノ誘導体化合物（2a-9）を得る工程である。反応は、エタノール、水などを使用し、塩酸などの酸を作用させることによる。反応温度は、0℃から約100℃である。反応時間は、10分から約10時間である。

<工程2A-7>

化合物（2a-9）を脱クロル化し化合物（2a-10）を得る工程である。パラジウムカーボン-水素による接触還元などが使用できる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。塩基として、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。



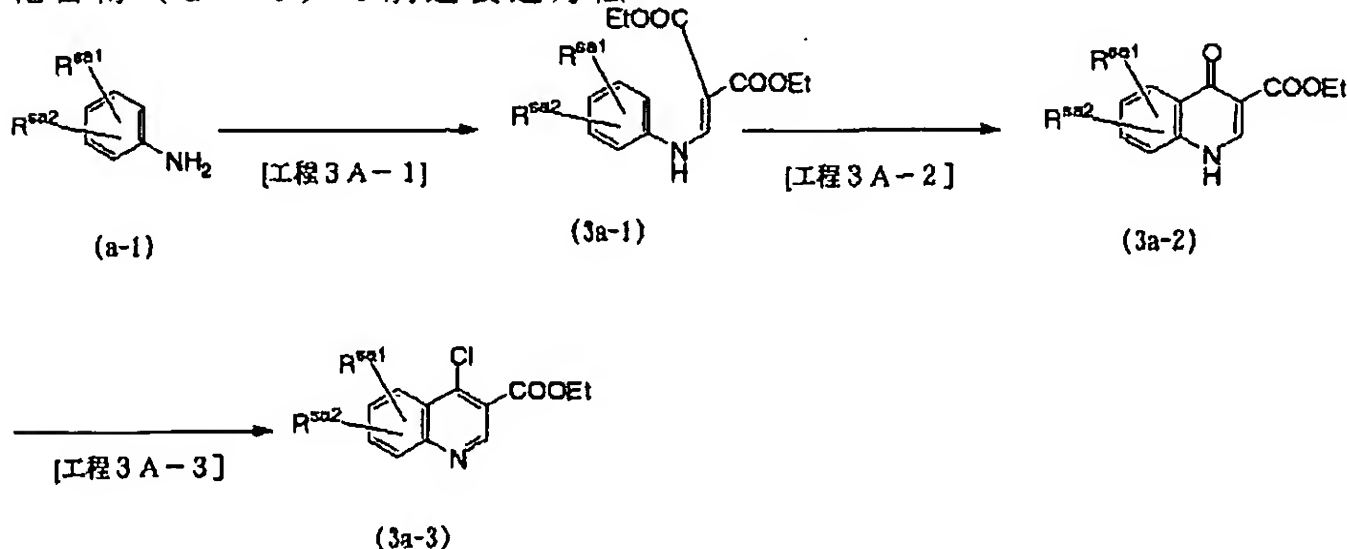
（各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。）

<工程2A-8>

キノロン体化合物（a-3）を4-アミノアルコキシキノリン体（2a-11）に変換する反応である。化合物（a-3）にN-アルキルフルイミド誘導体を作用させ、ヒドラジン水和物などにより脱保護することにより目的の化合物（2a-11）を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

〔製造方法2-4〕

化合物（a-4）の別途製造方法



（各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。）

<工程3A-1>

エナミン（3a-1）を得る工程である。アニリン誘導体化合物（a-1）にジエチルエトキシメチレンマロネートを作用させることにより化合物（3a-1）を得ることができる。反応は、無溶媒で進行し、反応温度は100℃程度が適しており、反応時間は30分から数時間である。

<工程3A-2>

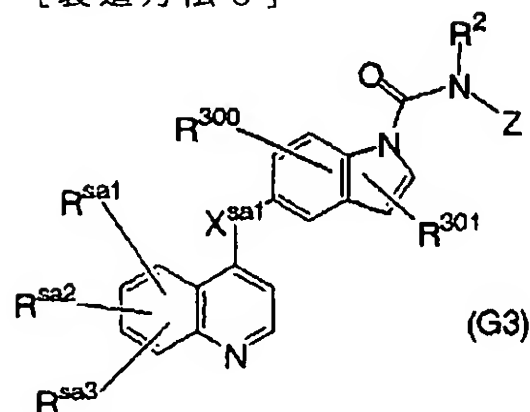
環化反応の工程である。化合物（3a-1）をビフェニルエーテル-ビフェニルの混合溶媒中、約200℃から260℃程度加熱することにより、環化反応が進行し目的の化合物

(3a-2)を得ることができ、反応時間は30分から10時間である。

<工程3A-3>

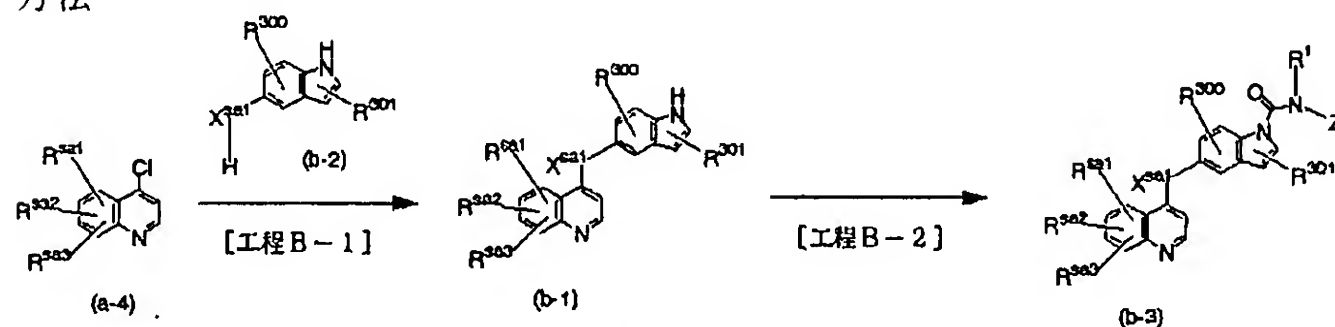
クロル化の工程である。<工程A-3>と同様の操作により化合物(3a-2)からクロル体化合物(3a-3)を得ることができる。

[製造方法3]



10

(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G3)の代表的製造方法



20

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

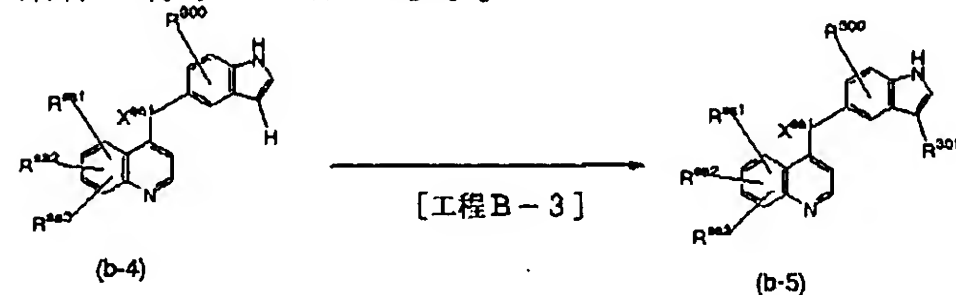
<工程B-1>

化合物(a-4)をインドール誘導体(b-2)と反応させ、化合物(b-1)を得る工程である。反応は前記<工程A-4>と同様な条件で行うことができる。

<工程B-2>

化合物(b-1)からウレア誘導体化合物(b-3)を得る工程である。試薬としては前記イソシアナート誘導体(a-82)や前記カーバメート誘導体(a-81)を用いることができる。反応は前記<工程A-7>、<工程A-8>および<工程A-9>と同様な条件で行うことができる。

30



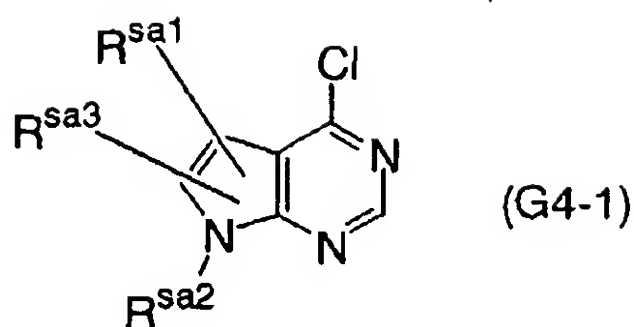
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程B-3>

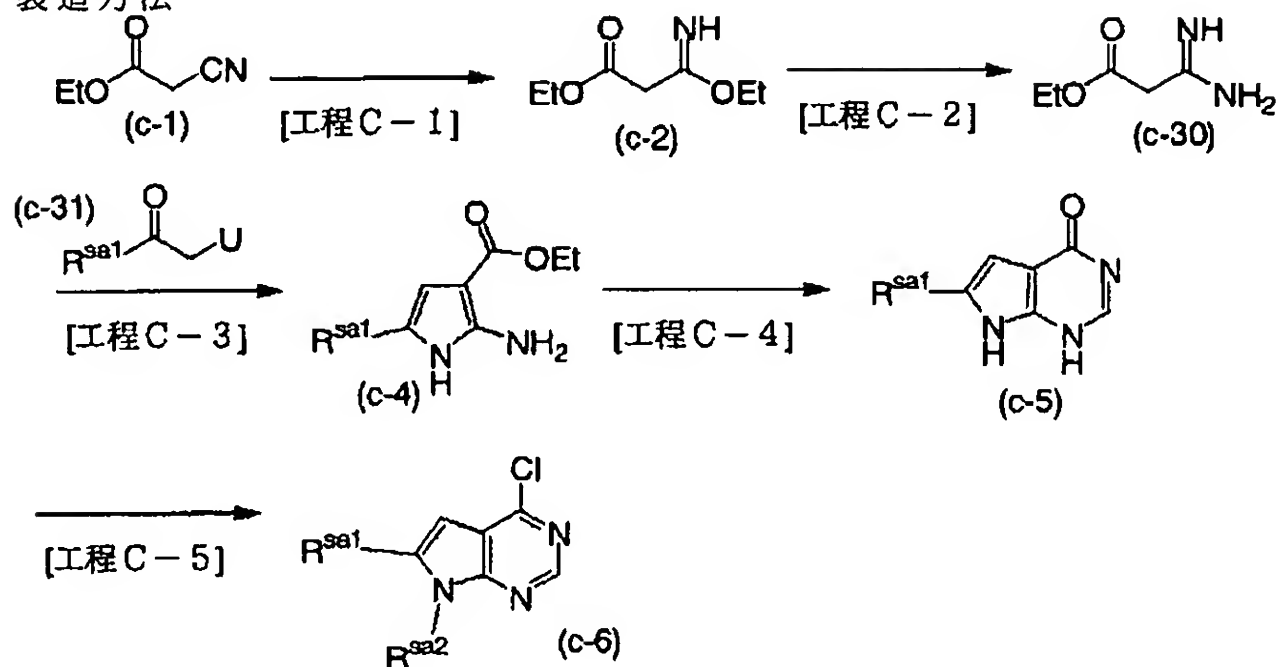
インドールの3位への置換基の導入の工程である。化合物(b-4)をN-クロロスチンイミド、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬または、オキシ塩化リンやチオニルクロリドとジメチルホルムアミドとの混合試薬を作用させることにより化合物(b-5)を得ることができる。反応溶媒は、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は、0℃から加熱還流温度であり、反応時間は、10分から30時間である。

40

[製造方法4-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G4-1) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

一般式 (G4-1) は、WO97/02266, PCT/EP96/02728, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285-2292 に記載された方法に従い合成することができる。

<工程 C-1>

イミデートを合成する反応である。シアノ酢酸エチルをジオキサンなどの溶媒中で塩酸を作用させることにより目的のイミデート体化合物 (c-2) を得ることができる。反応温度は 0℃ 付近から室温が望ましく、反応時間は数時間から数日間である。

<工程 C-2>

アミジン合成する反応である。化合物 (c-2) をエタノール中アンモニアガスを作用させることにより目的のアミジン体化合物 (c-3) を得ることができる。反応温度は 0℃ 付近から室温であり、反応時間は数時間である。

<工程 C-3>

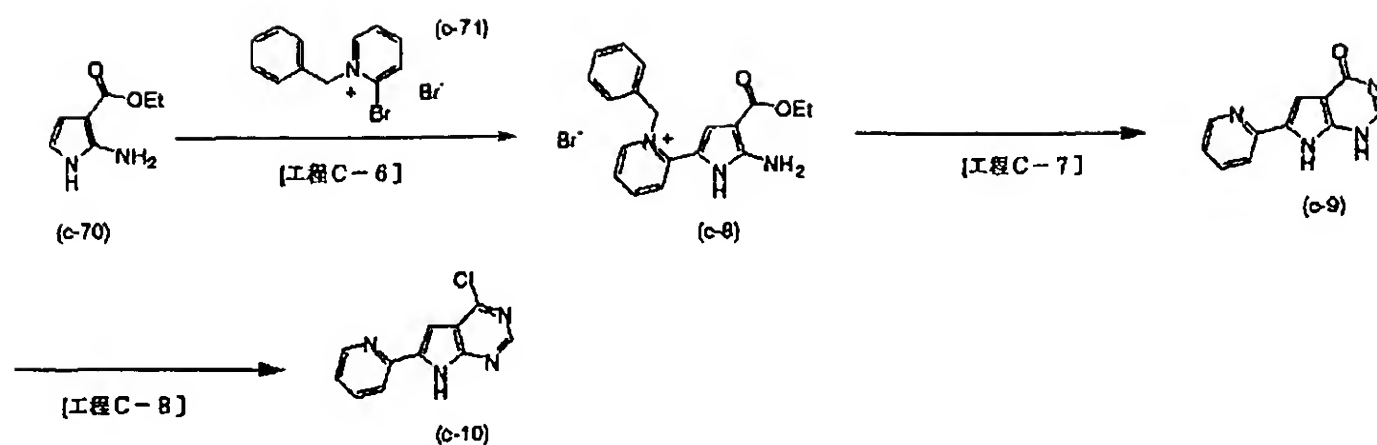
ピロール誘導体を合成する反応である。化合物 (c-3) をエタノール中、 α -ハロケトン誘導体 (c-31) と反応させることにより、目的のピロール誘導体化合物 (c-4) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日間である。

<工程 C-4>

ピロール環のピロロピリミジン環への閉環反応である。化合物 (c-4) にホルムアミド、蟻酸を作用させることにより目的の化合物 (c-5) を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用でき、反応温度は 100℃ 付近から加熱還流温度である。反応時間は数時間から数日である。

<工程 C-5>

クロル化の工程である。<工程 A-3> と同様の操作により、目的のクロル体化合物 (c-6) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 C-6>

ピロール誘導体化合物 (c-70) の 5 位に置換基を導入する反応である。化合物 (c-70) に 2, 6-ルチジン存在化、化合物 (c-71) を窒素気流化、遮光条件で作用させることにより目的の化合物 (c-8) を得ることができる。反応溶媒は、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は 0℃ から室温であり、反応時間は 1 時間から 30 時間である。

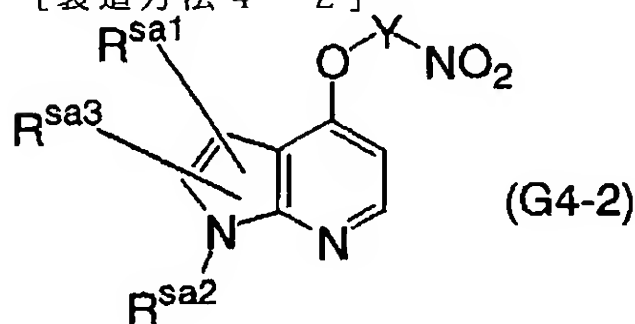
<工程 C-7>

(工程 C-4) と同様の操作により化合物 (c-9) を得ることができる。

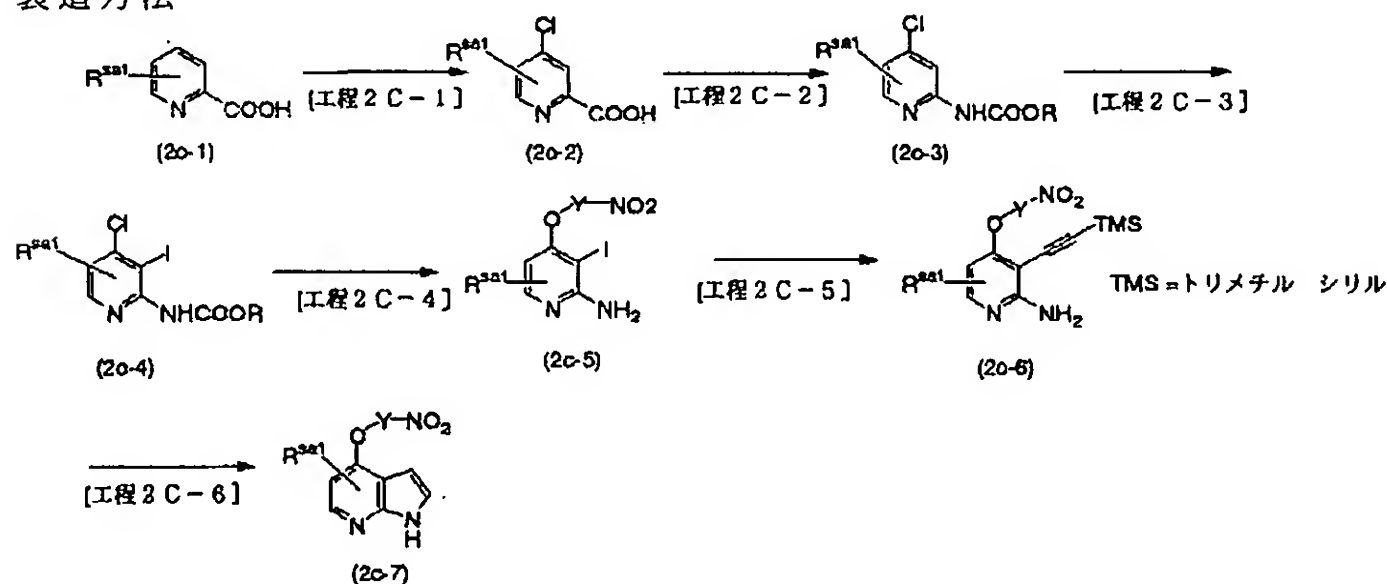
<工程 C-8>

(工程 A-3) と同様の操作により化合物 (c-10) を得ることができる。

[製造方法 4-2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G4-2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 C-1>

クロル化反応である。化合物 (2c-1) に塩化チオニルを作用させると目的の化合物 (2c-2) を得ることができる。反応溶媒は、塩化チオニルなどが使用でき、反応温度は加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日である。

<工程 2 C-2>

カルボン酸のカーバメート誘導体 (2c-3) への転位反応である。カルボン酸誘導体化合物 (2c-2) にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、tert-ブタノール、ベンジルアルコール、トリメチルシリルアルコールなどを作用させると目的のカーバメート誘導体化合物 (2c-3) を得ることができる。反応溶媒は、tert-ブタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用すること

10

20

30

40

50

ができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程2C-3>

ヨード化反応である。塩基によりピリジンの3位にアニオンを発生させ、ヨウ素を作用させることによりヨード体化合物を得て、さらに脱カーバメート反応を行うことにより目的の化合物(2c-4)を得ることができる。ヨード化の反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどが使用でき、反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、*n*-ブチルリチウムなどを使用することができる。N、N、N'、N'-テトラメチルエチレンジアミンなどの塩基も適宜添加することができる。脱カーバメート反応の反応溶媒は、水、アルコール類などが使用でき、酸として、臭化水素酸水溶液、塩酸水溶液などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は1分から数時間である。

10

<工程2C-4>

<工程A-4>と同様の操作により目的の化合物(2c-5)を得ることができる。

<工程2C-5>

ヨード体(2c-5)とアセチレン誘導体とのカップリング反応である。ヨード体にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなど、ヨウ化第一銅など存在化、(トリメチル)アセチレンなどを作用させることにより目的の化合物(2c-6)を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

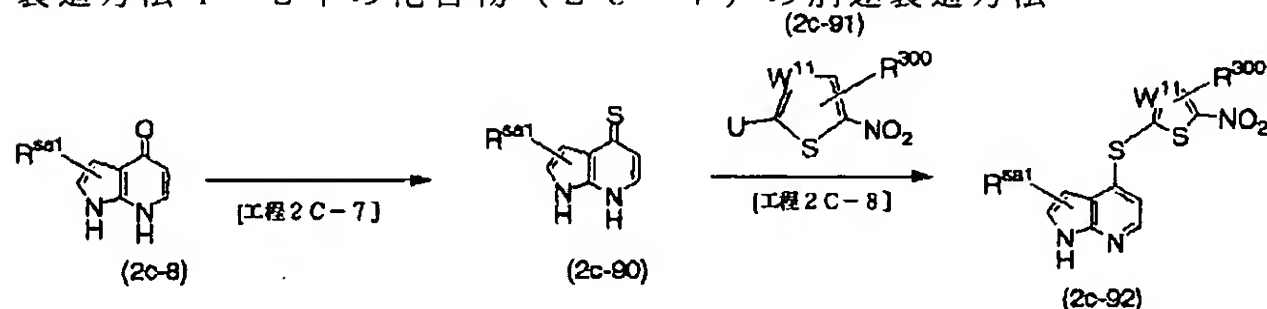
20

<工程2C-6>

環化反応である。化合物(2c-6)をヨウ化第一銅存在化、加熱することにより目的の環化体化合物(2c-7)を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は80℃から加熱還流温度であり、反応時間は5分から10時間である。

[製造方法4-3]

製造方法4-2中の化合物(2c-7)の別途製造方法



30

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程2C-7>

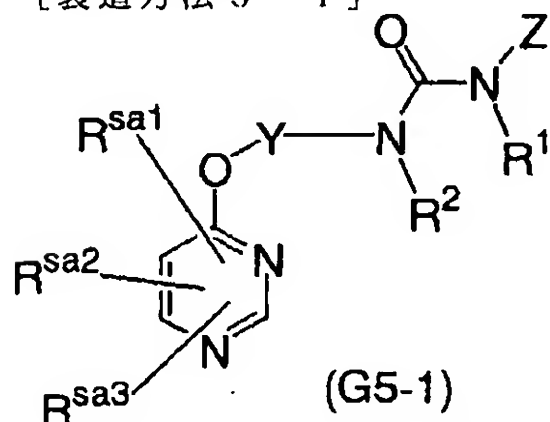
ケトン体(2c-8)のチオケトン体(2c-90)への変換反応である。<工程2A-2>と同様の操作により合成することができる。

<工程2C-8>

<工程2A-3>と同様の操作により合成することができる。

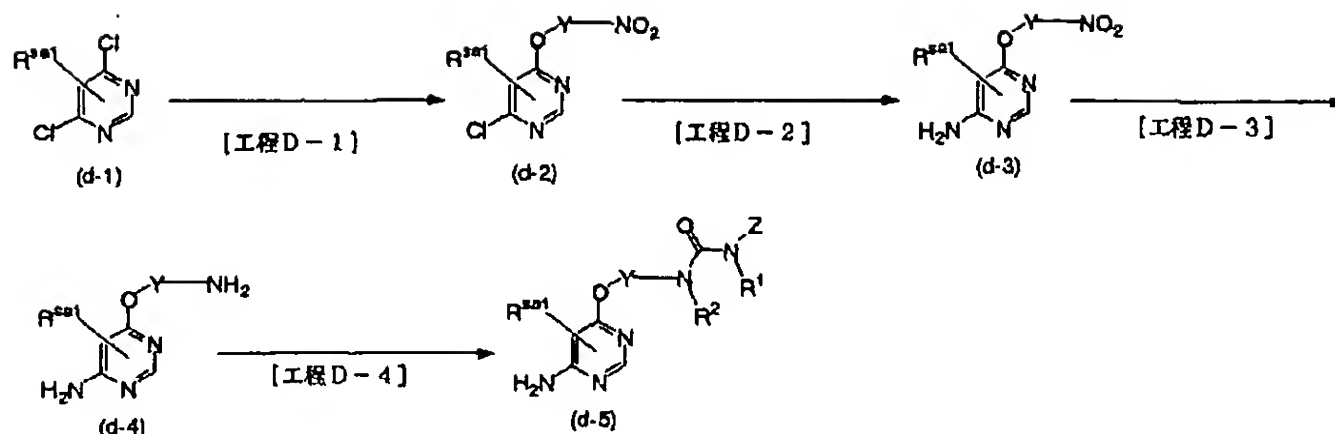
[製造方法5-1]

40



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G5-1)代表的製造方法

50



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 D-1>

(工程 A-4) と同様の操作により目的の化合物 (d-2) を得ることができる。

<工程 D-2>

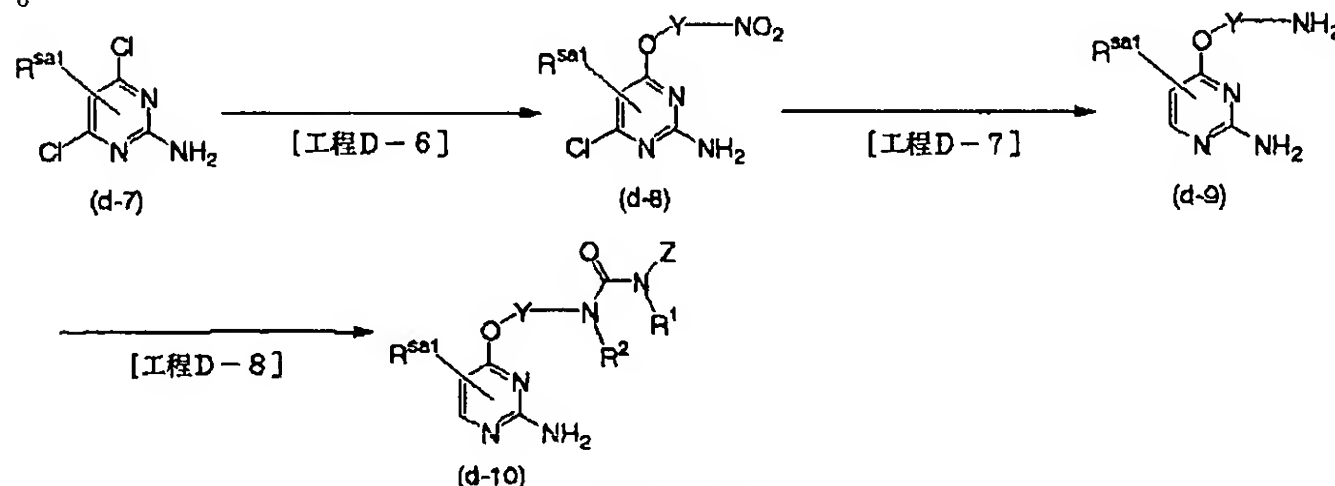
クロル基のアミノ化の工程である。2-クロロピリミジン誘導体 (d-2) にアンモニアを作用させることにより目的のアミノ体化合物 (d-3) を得ることができる。反応溶媒は、エタノール、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は 0℃ から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 D-3>

ニトロ体化合物 (d-3) のアミノ体化合物 (d-4) への還元反応である。(工程 A-5) と同様の操作により目的のアミノ体化合物 (d-4) を得ることができる。

<工程 D-4>

(工程 A-7) と同様の操作により目的のウレア体化合物 (d-5) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 D-6>

(工程 A-4) と同様の操作により目的の化合物 (d-8) を得ることができる。

<工程 D-7>

脱クロル化およびニトロ基の還元反応の工程である。水酸化パラジウム-水素などの一般的な接触還元条件により目的の化合物 (d-9) を得ることができる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 D-8>

(工程 A-7) と同様の操作により目的のウレア体化合物 (d-10) を得ることができる。

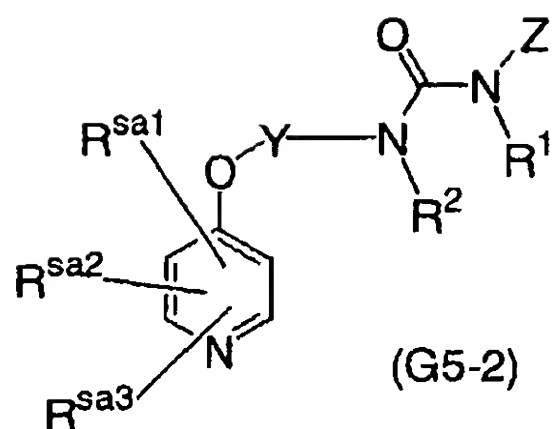
[製造方法 5-2]

10

20

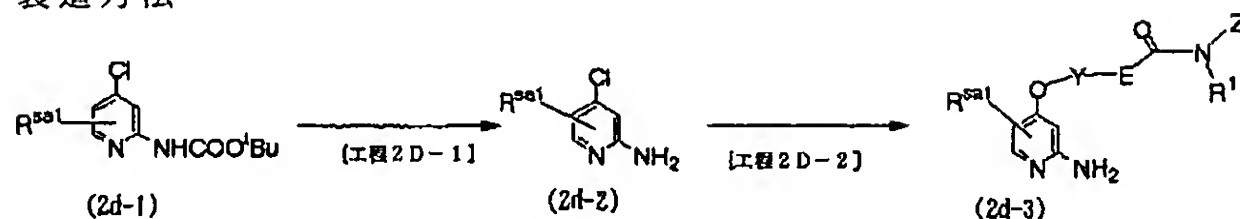
30

40



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 5 - 2) の代表的製造方法

10



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2D-1>

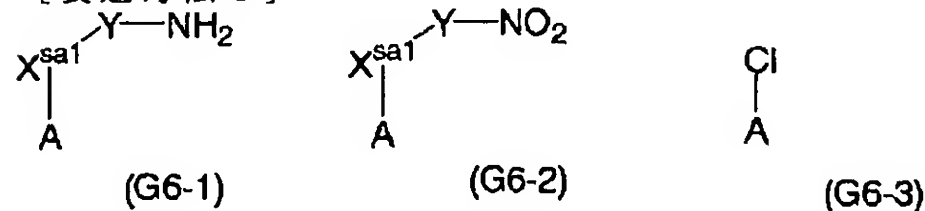
脱カーバメート反応である。化合物 (2d-1) に酸を作用させることにより目的のアミン誘導体化合物 (2d-2) を得ることができる。溶媒として、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。酸として、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを使用することができる。

20

<工程 2D-2>

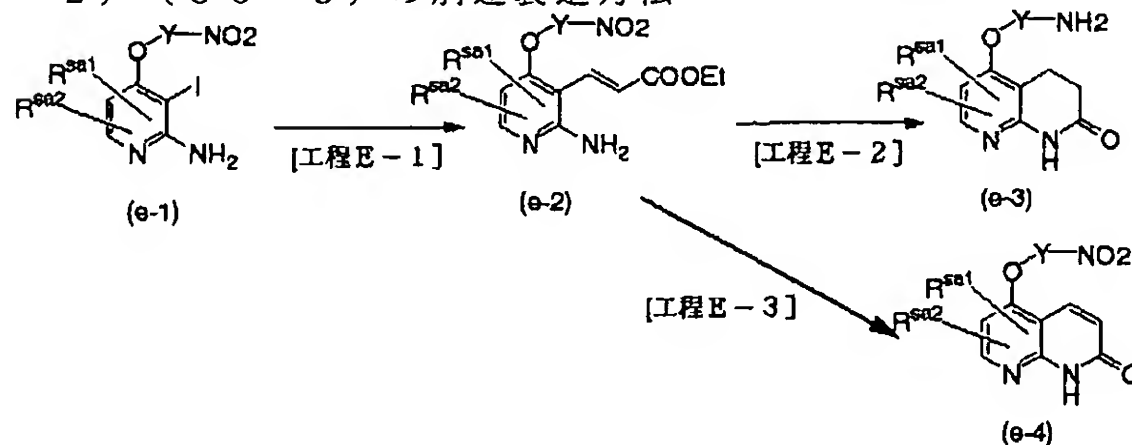
化合物 (2d-2) を用い、製造方法 5-1 中の [工程 D-6] ~ [工程 D-8] と同様に操作を行い、ウレア誘導体 (2d-3) を得ることができる。

[製造方法 6]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 6 - 1) (G 6 - 2) (G 6 - 3) の別途製造方法

30



40

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 E-1>

ヨード体とエチルアクリレートとのカップリング反応である。化合物 (e-1) に、触媒としてパラジウムアセテートなど、3級アミン、例えば、トリブチルアミンなどの存在化にエチルアクリレートを作用させると目的の化合物 (e-2) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は 100℃ から加熱還流温度であり、反応時間は 5 分から 30 時間である。

<工程 E-2>

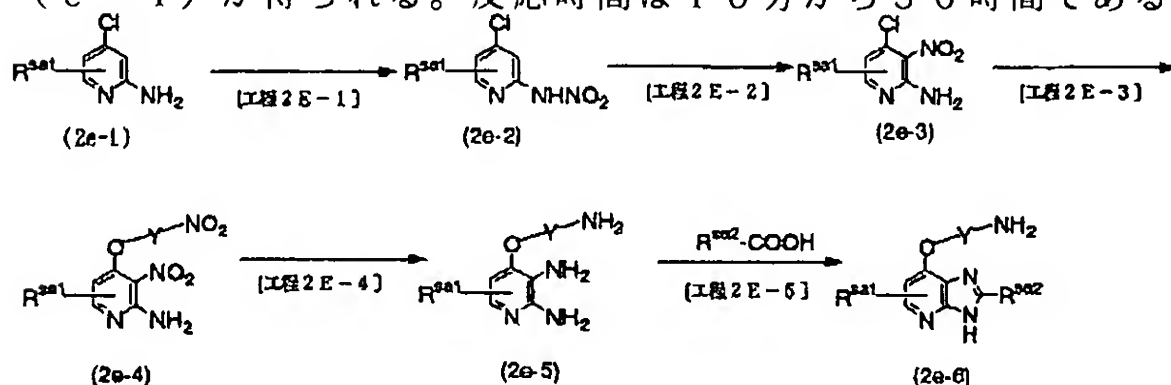
二重結合の還元、次いで環化反応とニトロ基の還元反応である。化合物 (e-2) にパラジウム炭素-水素の条件で反応を行うと二重結合の還元、環化反応、ニトロ基の還元が進

50

行する。反応溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアルデヒドなどを使用することができ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 E-3>

光照射による二重結合の異性化、次いで環化反応である。反応溶媒は、メタノールなどを使用することができ、2'-アセトナフトン存在化、光照射することにより目的の化合物(2e-4)が得られる。反応時間は10分から30時間である。



10

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 E-1>

ニトロ化の反応である。化合物(2e-1)に硫酸、発煙硝酸を作用させることにより目的の化合物(2e-2)を得ることができる。反応溶媒は、硫酸、発煙硝酸などを使用することができ、反応温度は0℃から室温である。反応時間は10分から30時間である。

20

<工程 2 E-2>

ニトロ基の転位反応である。化合物(2e-2)に硫酸を作用させることにより目的の化合物(2e-3)を得ることができる。反応溶媒は、硫酸を使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2 E-3>

化合物(2e-3)をニトロ基を含有する所望の求核剤と1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いて求核置換反応させることにより目的のニトロ体化合物(2e-4)が得られる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

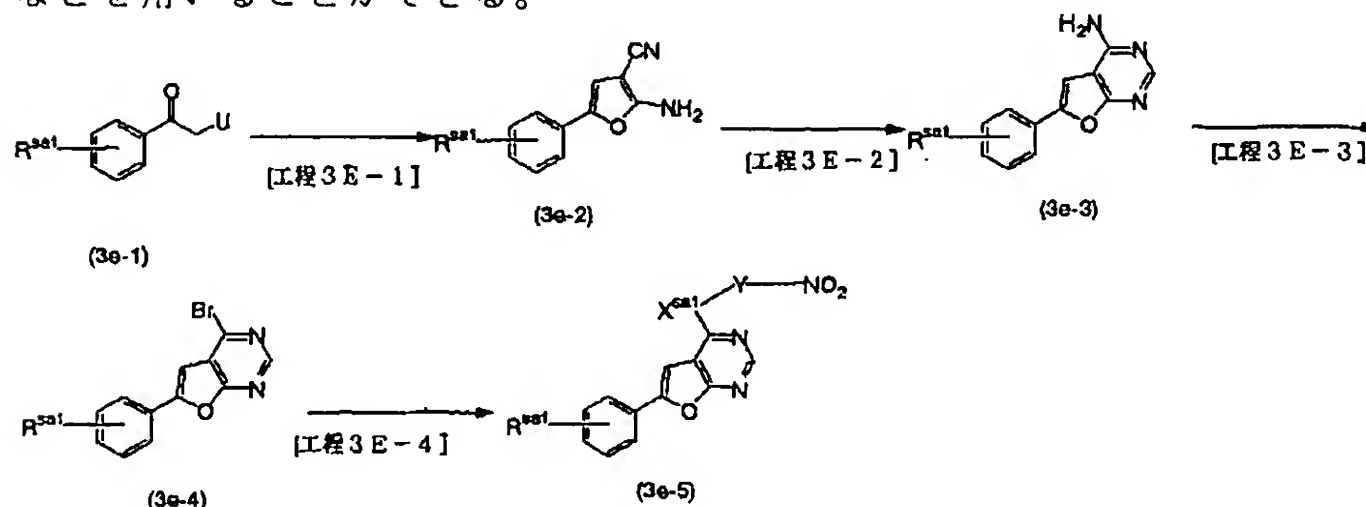
30

<工程 2 E-4>

ニトロ基のアミノ基への還元反応である。<A-5>と同様の操作により目的の化合物(2e-5)を得ることができる。

<工程 2 E-5>

カルボン酸とジアミン体(2e-5)による縮合反応である。ジアミン体化合物(2e-5)にカルボン酸を作用させることにより目的の化合物(2e-6)を得ることができる。反応溶媒は、ポリリン酸などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。脱水剤として、ポリリン酸、五酸化リンなどを用いることができる。



40

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

50

<工程 3 E - 1>

ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、35 巻、1313 (1998) に記載の方法によって合成することができる。 α -ハロケトン誘導体 (3 e - 1) にマロノニトリルを作用させることにより化合物 (2 e - 2) を合成することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は 0℃ から加熱還流温度であり、反応時間は 30 分から 30 時間である。塩基として、ジエチルアミンを使用することができる。

<工程 3 E - 2>

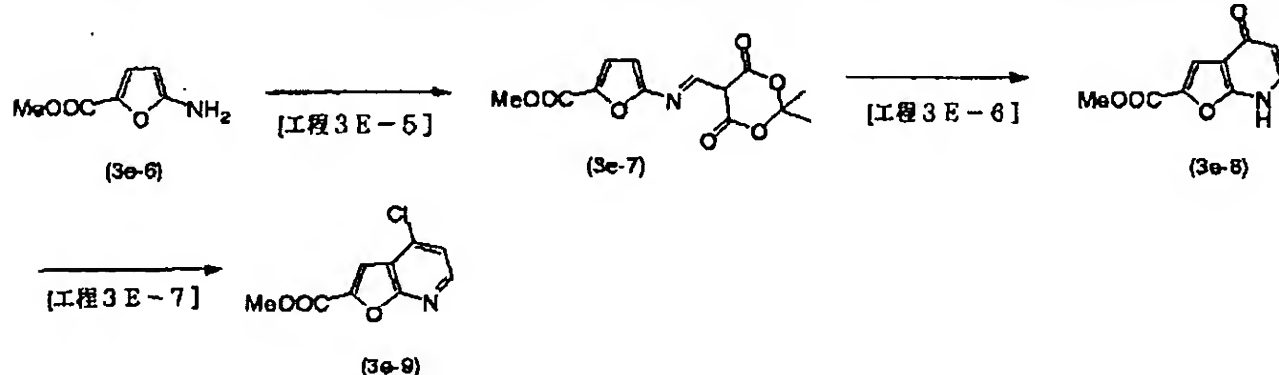
フロピリミジン環構築の工程である。化合物 (3 e - 2) をホルムアミド中、無水酢酸を添加し、200℃ 程度に加熱することにより目的の化合物 (3 e - 3) を得ることができる。反応時間は数時間程度である。

<工程 3 E - 3>

ブロム化の反応である。化合物 (3 e - 3) にジブロモメタンと亜硝酸イソアミルを作用させることにより目的のブロム体化合物 (3 e - 4) を得ることができる。反応溶媒は、ジブロモメタンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 30 分から 30 時間である。

<工程 3 E - 4>

(工程 A - 4) と同様の操作により化合物 (3 e - 5) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 E - 5>

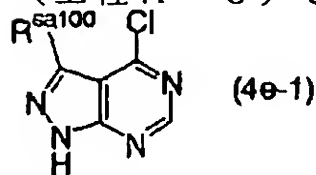
(工程 A - 1) と同様の操作により化合物 (3 e - 7) を得ることができる。

<工程 3 E - 6>

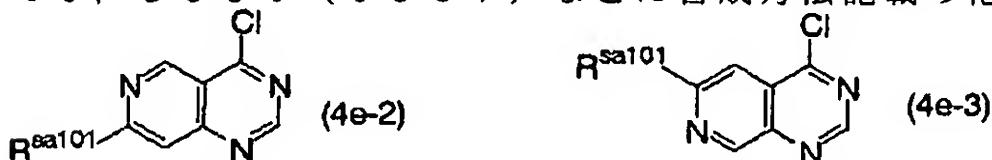
(工程 A - 2) と同様の操作により化合物 (3 e - 8) を得ることができる。

<工程 3 E - 7>

(工程 A - 3) と同様の操作により化合物 (3 e - 9) を得ることができる。

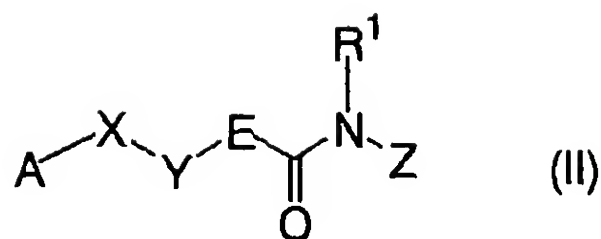


(式中、R^{sa100} は置換基を有していてもよいフェニルアミノ基または置換基を有していてもよいベンジルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40, 3601 (1997) などに合成方法記載の化合物。



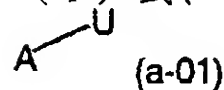
(式中、R^{sa100} は、フッ素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C1 - 6 アルコキシ基または置換基を有していてもよい C2 - 7 アシルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、39, 1823 (1996) などに合成方法記載の化合物。

[製造方法 7]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (I I) の代表的製造方法

(1) 式、



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (a-01) は一般にこれまで知られている通常の有機反応などを利用して合成することができる。また、化合物 (a-01) として、前記製造方法 4-1、4-2、5-1、5-2、6 中に記載の化合物 (c-6)、(c-10)、(2c-4)、(d-1)、(d-2)、(d-7)、(3e-4)、(2e-4)、(3e-9)、(4e-1)、(4e-2) または (4e-3) などを用いることができる。化合物 (a-01) を用い、(製造方法 2-1) 中の (工程 A-4) ~ (工程 A-11) 記載の反応条件、(製造方法 2-2) 中記載の反応条件、(製造方法 2-3) 中記載の反応条件、および (製造方法 3) 中記載の反応条件を用いることにより、化合物 (I I) を製造することができる。

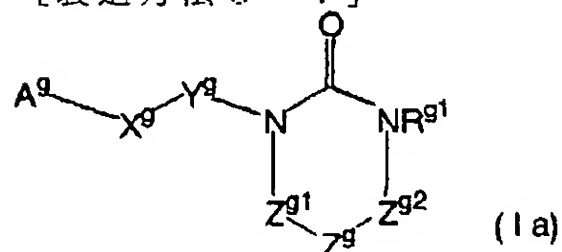
(2)



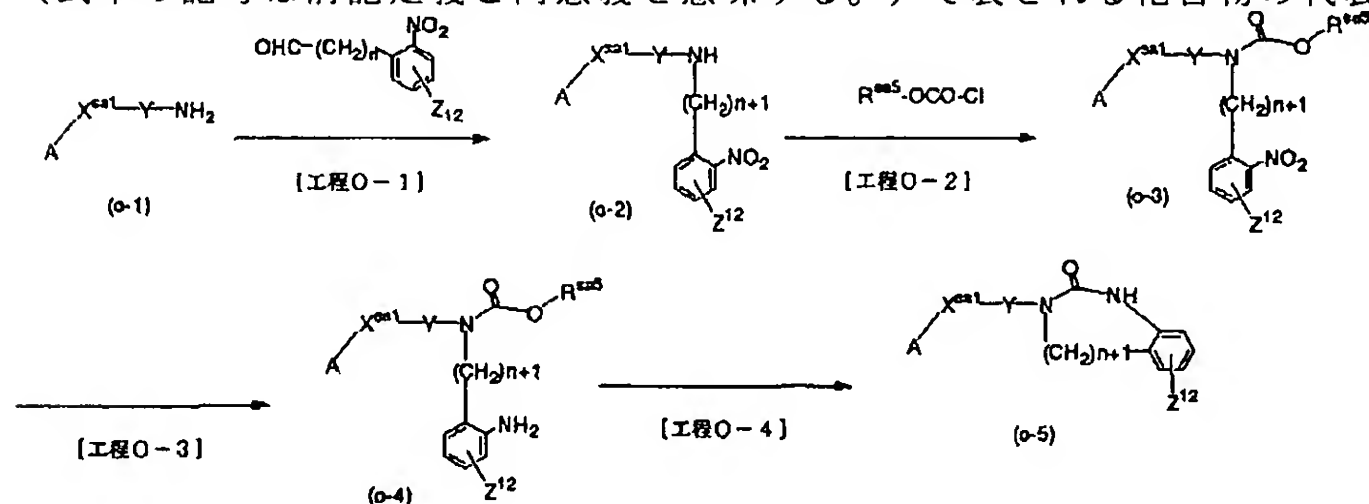
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

化合物 (a-03) または (a-04) を、製造方法 2-1 中の [A-5] ~ [A-11] の条件を適宜組み合わせて用いて、ウレア誘導体 (I I) を得ることができる。化合物 (a-03) または (a-04) としては、具体的には例えば化合物 (2c-7)、(2c-92)、(e-4)、(3e-5)、(e-3)、(e-6) などを用いることができる。

[製造方法 8-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の代表的合成方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 O-1>

還元的アミノ化の工程である。化合物 (o-1) にアルデヒド誘導体を還元的に作用させることにより目的の化合物 (o-2) を得ることができる。反応溶媒は、酢酸、テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロフラン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、メタノールなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。還元剤としては、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド、ソジウムボロヒドリドなどを使用することができる。

<工程0-2>

カーバメート化の工程である。化合物(o-2)にクロロホーマート誘導体を作用させることにより目的の化合物(o-3)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

10

<工程0-3>

ニトロ基のアミノ基への還元の工程である。<A-5>と同様の操作により目的の化合物(o-4)を得ることができる。

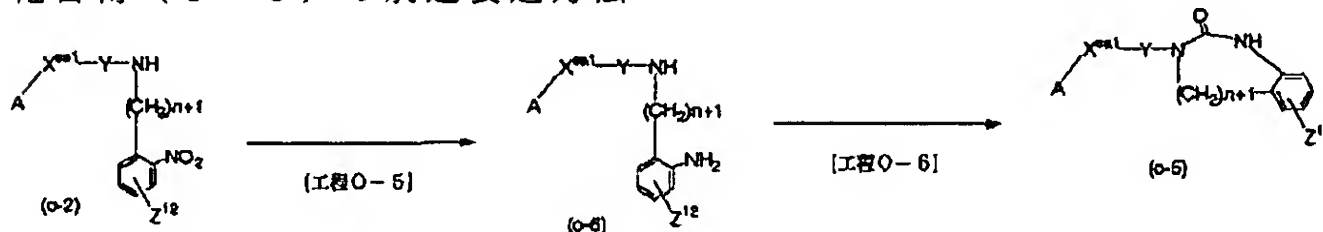
<工程0-4>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在するアミノ基とカーバメート基が反応して目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

[製造方法8-2]

20

化合物(o-5)の別途製造方法



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程0-5>

ニトロ基のアミノ基への還元の工程である。<A-5>と同様の操作により目的のジアミン体化合物(o-6)を得ることができる。

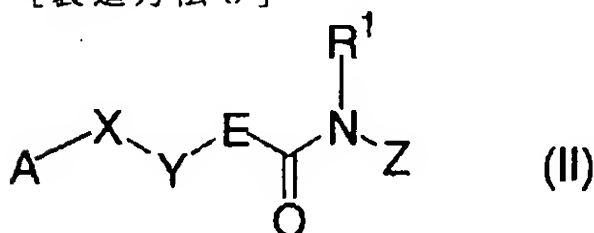
30

<工程0-6>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在する2つのアミノ基をホスゲン、トリホスゲン、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、1, 1-カルボニルジイミダゾールなどを縮合剤として用いることにより目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として適宜、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを添加することができる。

40

[製造方法9]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(II)中の環A上の置換基の変換反応

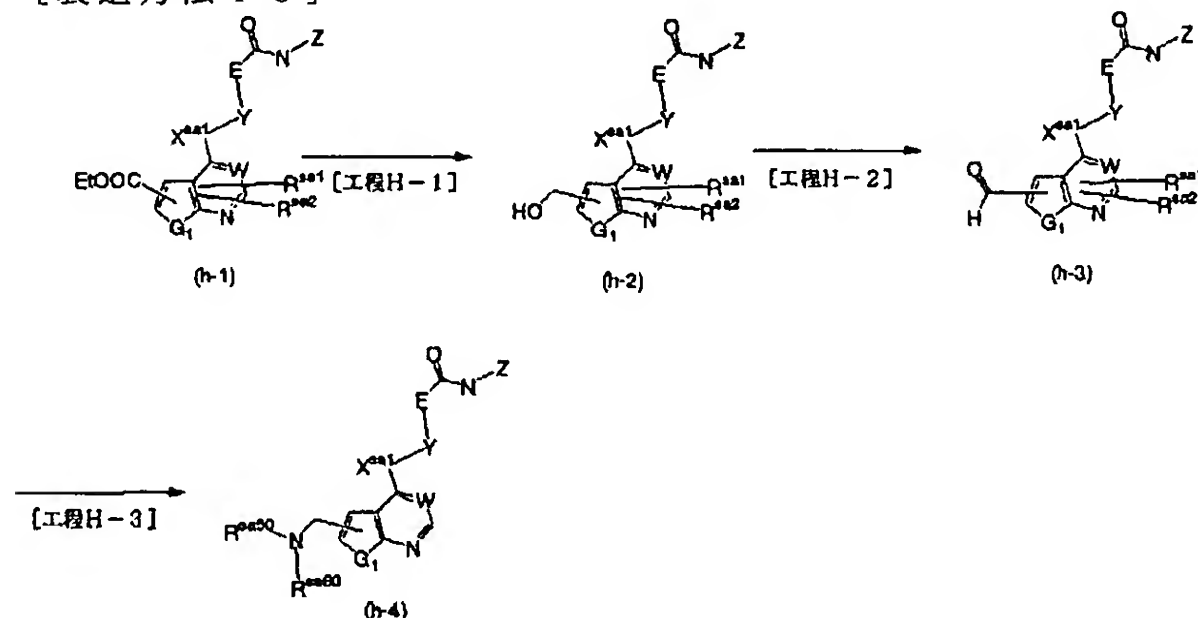
一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基

50

形成反応、脱保護反応、加水分解反応、脱水反応、転移反応、求核反応、求核置換反応および芳香環求電子置換反応など有機反応を適宜用いることにより行うことができる。

具体的には例えば以下のように、環A上の置換基変換を行うことができる。また、以下の反応を(1)適宜組み合わせる行うことができ、(2)最終物だけでなく中間体に用いることもでき、(3)環Aに直接結合している置換基の変換だけでなく、環Aの置換基中にあり、直接結合していない部位の置換基変換にも用いることができる。

[製造方法10]



10

(式中、 G_1 は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する。そのほか各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

20

<工程H-1>

エステル体化合物(h-1)のアルコール体化合物(h-2)への還元反応である。還元剤としては、リチウムボロヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリドなどを使用することができ、反応溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

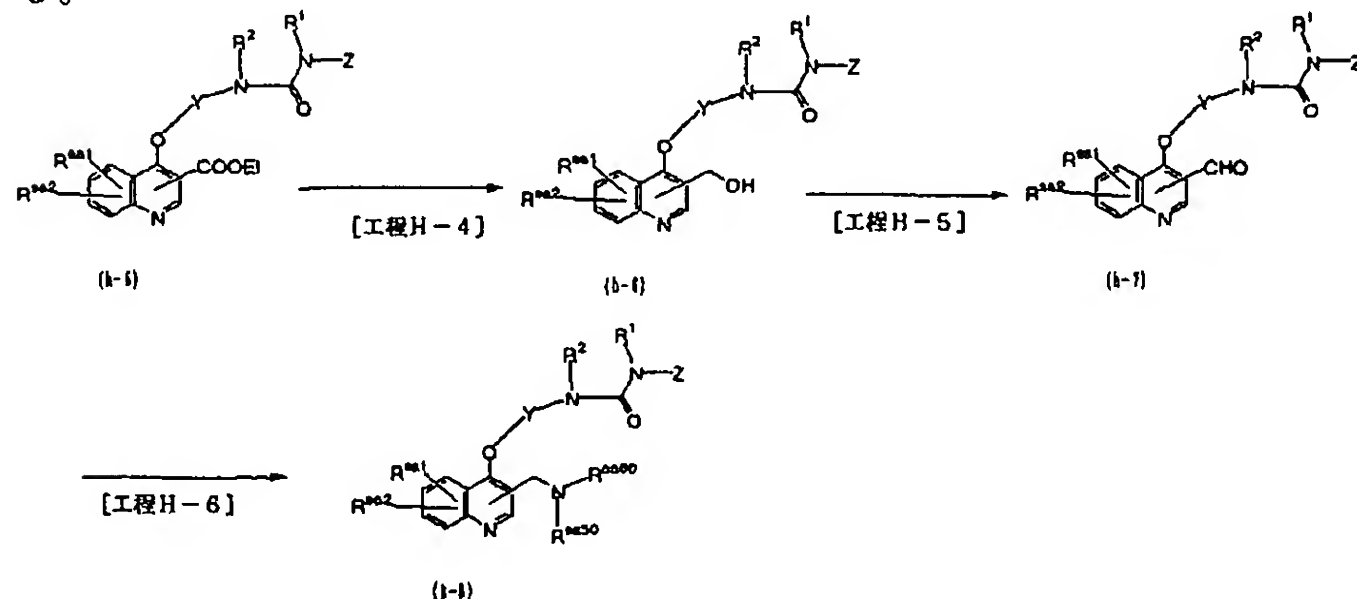
<工程H-2>

アルコール体化合物(h-2)のアルデヒド体化合物(h-3)への酸化反応である。酸化剤としては、二酸化マンガン、ピリジウムクロロクロメート(PCC)、ピリジウムジクロメート(PDC)などを使用することができ、反応溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

30

<工程H-3>

還元的脱アミノ化反応である。アルデヒド誘導体化合物(h-3)にアミノ誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより化合物(h-4)を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。



40

50

(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 H-4>

エステル体化合物 (h-5) のアルコール体化合物 (h-6) への還元反応である。(工程 H-1) と同様の操作により目的の化合物 (h-6) を合成することができる。

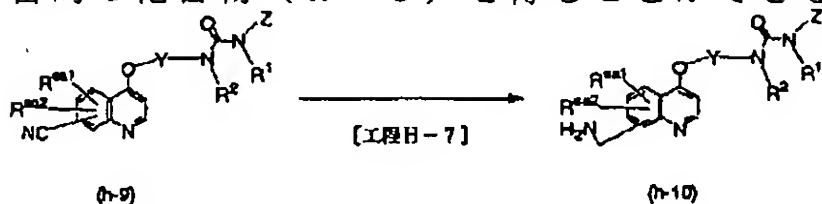
<工程 H-5>

アルコール体化合物 (h-6) のアルデヒド体化合物 (h-7) への酸化反応である。(工程 H-2) と同様の操作により目的の化合物 (h-7) を合成することができる。

<工程 H-6>

還元的脱アミノ化反応である。(工程 H-3) と同様の操作により化合物 (h-7) から目的の化合物 (h-8) を得ることができる。

10



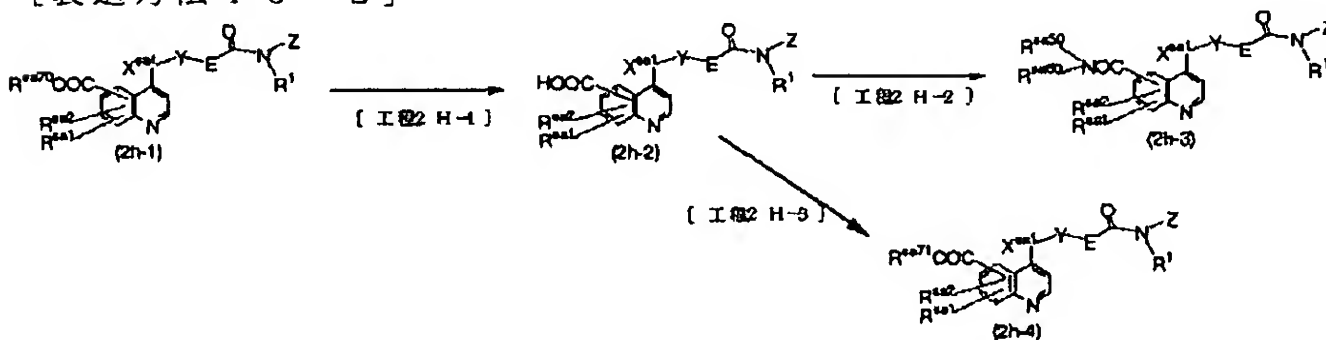
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 H-7>

シアノ基のアミノメチル基への還元反応の工程である。通常の接触還元反応 (パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-水素など) により化合物 (h-9) から目的の化合物 (h-10) を得ることができる。反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することかできる。

20

[製造方法 10-2]



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

30

<工程 2H-1>

化合物 (2h-1) 中のエステルの加水分解反応を行い、化合物 (2h-2) を得る工程である。反応中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から加熱還流温度である。溶媒は、水、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

<工程 2H-2>

カルボン酸とアミン誘導体との縮合反応によるアミド誘導体 (2h-3) の合成である。化合物 (2h-2) とアミン誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物 (2h-3) を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェートなどを用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

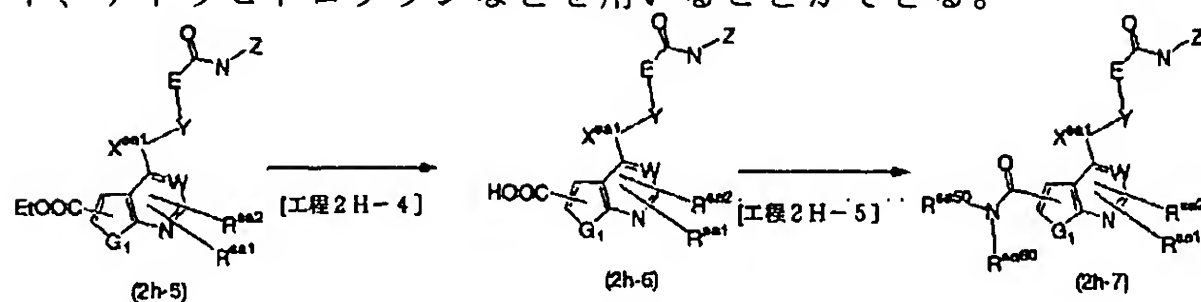
40

<工程 2H-3>

カルボン酸とアルコールとの縮合反応によるエステル体 (2h-4) の合成である。化合物 (2h-2) とアルコール誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物 (2h-3) を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリドなどを用いることができる。反応時間は 10 分から

50

30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。



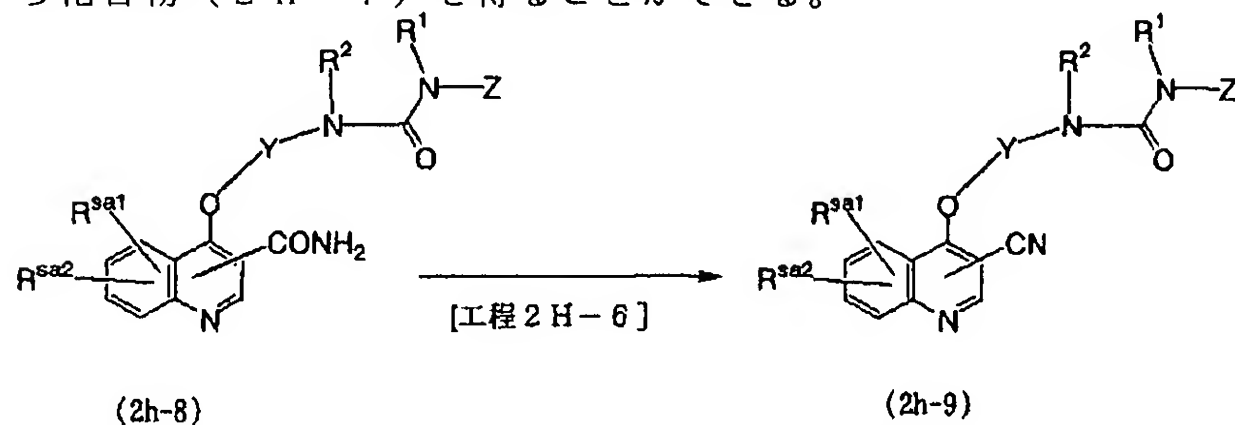
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2H-4>

化合物(2h-5)中のエステルの加水分解反応を行い、化合物(2h-6)を得る工程である。(工程2H-1)と同様の操作により化合物(2h-5)から化合物(2h-6)を得ることができる。

<工程 2H-5>

カルボン酸誘導体(2h-6)とアミノ誘導体との縮合反応によりアミド誘導体(2h-7)を合成する工程である。(工程2H-2)と同様の操作により化合物(2h-6)から化合物(2h-7)を得ることができる。

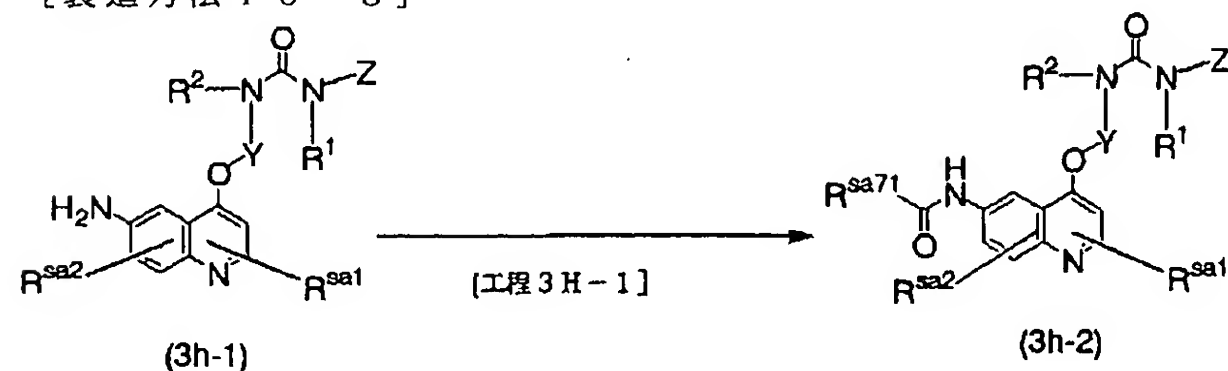


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2H-6>

カルバモイル化合物(2h-8)の脱水反応によるニトリル誘導体(2h-9)を得る工程である。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルなどを使用することができ、脱水試薬として、塩化チオニル、トリフルオロ酢酸無水物、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを使用することができる。塩基として、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

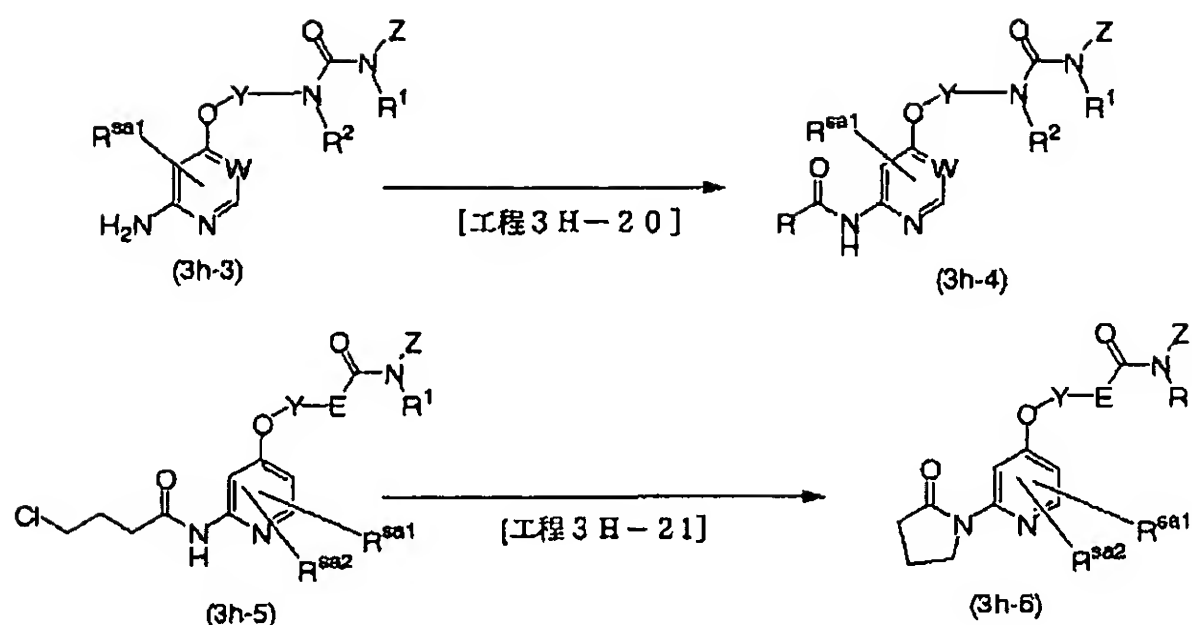
[製造方法 10-3]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3H-1>

アミノ基のアシル化の工程である。化合物(3h-1)に酸クロリド、または酸無水物などを作用させることにより目的の化合物(3h-2)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてエチルアミンなどを使用することができる。



10

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

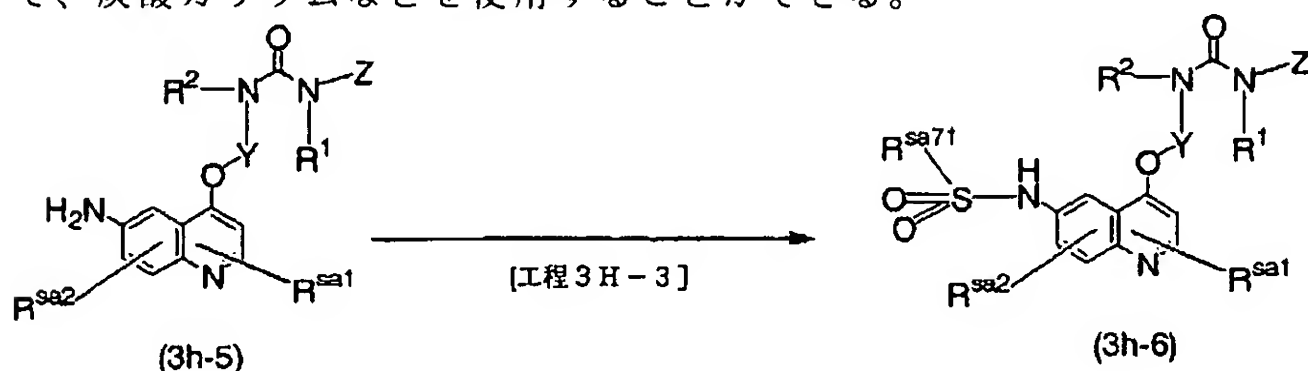
<工程 3H-20>

アシル化の工程である。化合物(3h-3)に酸クロリド、酸無水物などを作用させることにより目的の化合物(3h-4)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ピリジンなどが使用でき、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

<工程 3H-21>

環化反応である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用することができ、反応温度は100℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

20

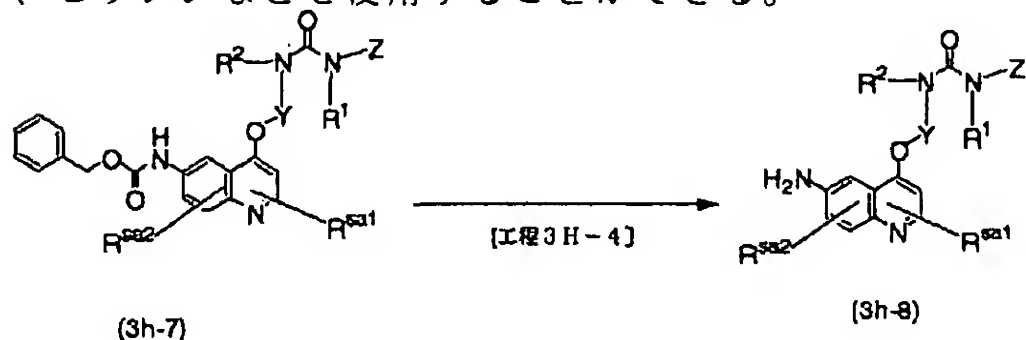


30

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3H-3>

スルホンアミド化の工程である。化合物(3h-5)にスルホンイルクロリド誘導体を作作用させることにより目的の化合物(3h-6)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、トリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。



40

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

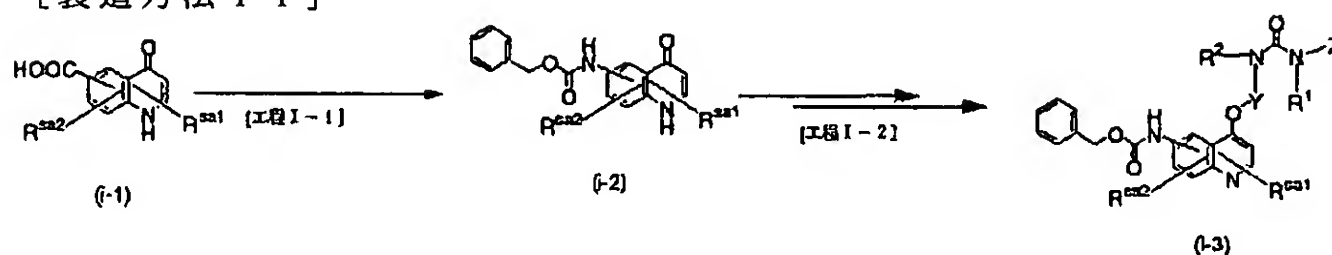
<工程 3H-4>

脱ベンジルオキシカルボニル化の工程である。通常の接触還元反応(パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素と水素など)により、化合物(3h-7)から化合物(3h-8)を得ることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度

50

である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

[製造方法 11]



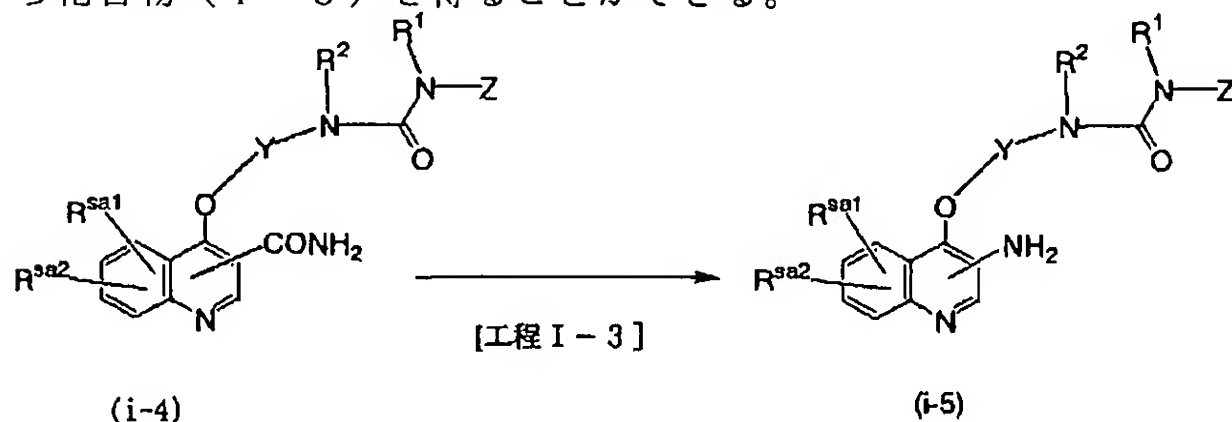
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I-1>

カルボン酸のアミノ誘導体 (i-2) への転位反応である。カルボン酸誘導体 (i-1) にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、ベンジルアルコールを作用させることにより、化合物 (i-1) から化合物 (i-2) を得ることができる。反応溶媒は、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 I-2>

(工程 A-4) (工程 A-5) (工程 A-7) と同様の操作により、化合物 (i-2) から化合物 (i-3) を得ることができる。

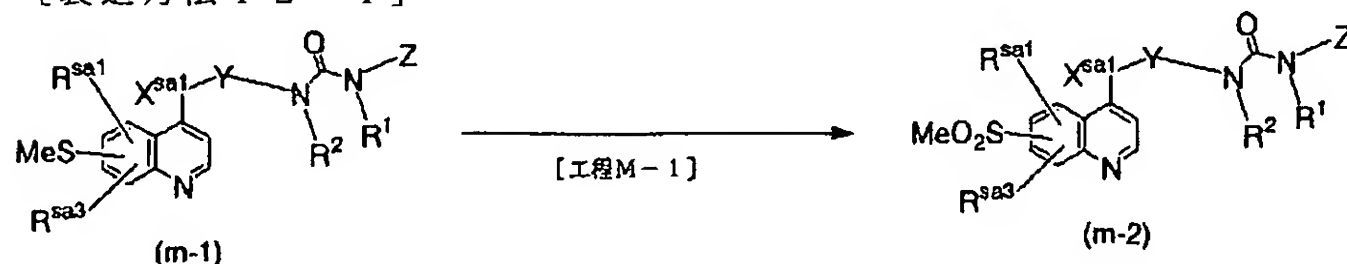


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I-3>

カルバモイル基のアミノ基への転位反応の工程である。臭素水、水酸化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、化合物 (i-4) からアミノ体化合物 (i-5) を得ることができる。反応溶媒は、水などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 10 時間である。

[製造方法 12-1]

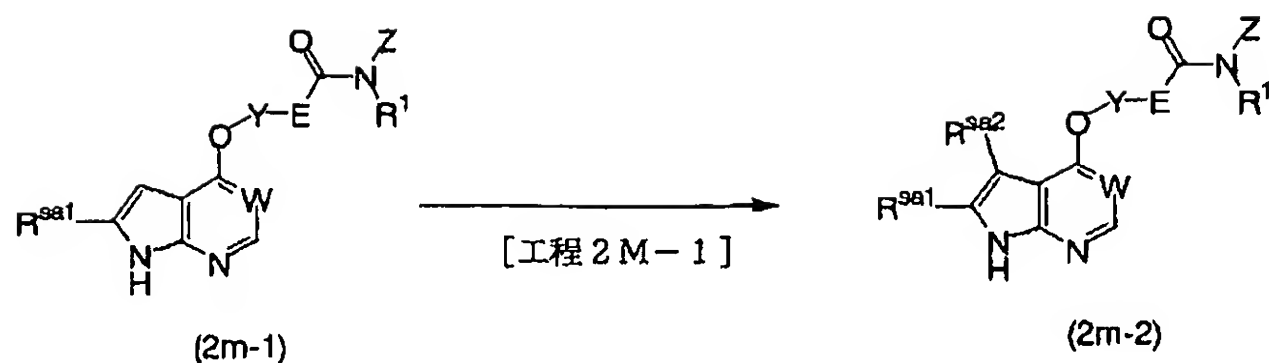


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 M-1>

メチルチオ基のメチルスルホン基への変換反応である。化合物 (m-1) に過酸を作用させることにより目的の化合物 (m-2) を得ることができる。過酸としては、3-クロロ過安息香酸などを使用することができ、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から室温である。

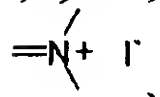
[製造方法 12-2]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

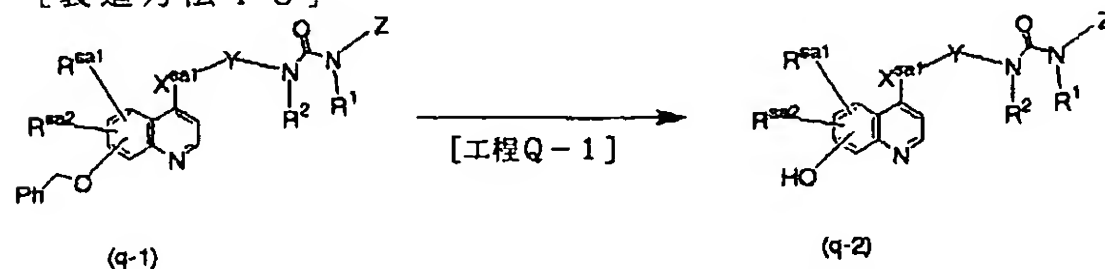
<工程 2M-1>

求電子反応による芳香環への置換基導入の工程である。化合物(2m-1)に求電子試薬を反応させ化合物(2m-2)を得ることができる。求電子試薬としては具体的には例えば、ビルスマイヤー(Vilsmeier)試薬(ジメチルホルムアミドやN-メチルホルムアニリドとオキシ塩化リンから調整することができる)、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、アシルクロリドとルイス酸(例えば、塩化アルミニウム、チタニウムテトラクロリドなど)の組合せ、式



で表される試薬などを作用させることができる。それぞれ、ホルミル基、クロル基、ブロム基、アシル基、ジメチルアミノメチル基などを導入することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

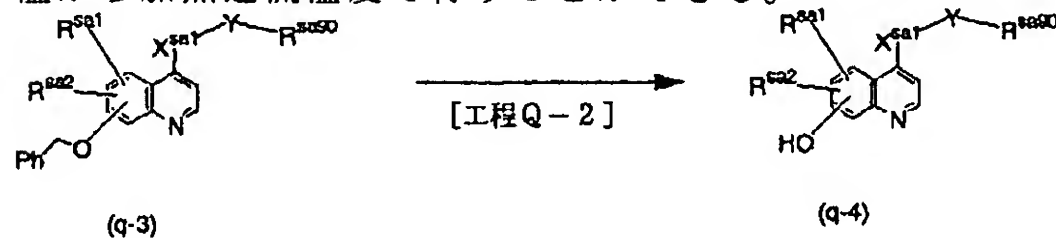
[製造方法 13]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 Q-1>

化合物(q-1)中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応はベンジル基で保護されたフェノール基を脱保護する通常行われている方法と同様に行うことができる。具体的には例えば、試薬としてトリフルオロ酢酸-チオアニソール、水酸化パラジウム-水素、酸化白金-水素などを用いることができる。反応溶媒は、トリフルオロ酢酸、ジメチルホルムアミドなどを用いることができ、反応時間は10分から30時間で、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

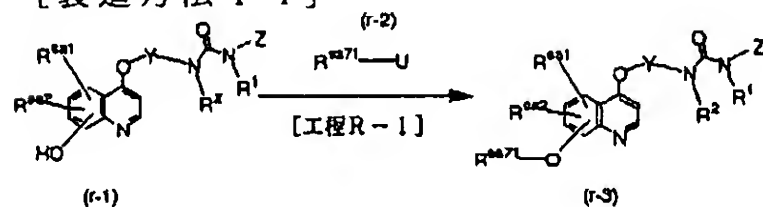


(式中、R^{sa90}はアミノ基またはニトロ基を意味する。その他の各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 Q-2>

化合物(q-3)中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応は前記(工程 Q-1)と同様な条件で行うことができる。

[製造方法 14]



10

20

30

40

50

(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

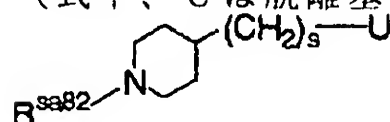
<工程 R-1>

化合物 (r-1) にハロゲン化アルキル誘導体 (r-2) などの求電子試薬を反応させ、化合物 (r-3) を得る工程である。反応はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどを溶媒として使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度で行うことができる。反応は塩基を用いてもよく、具体的には例えば炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

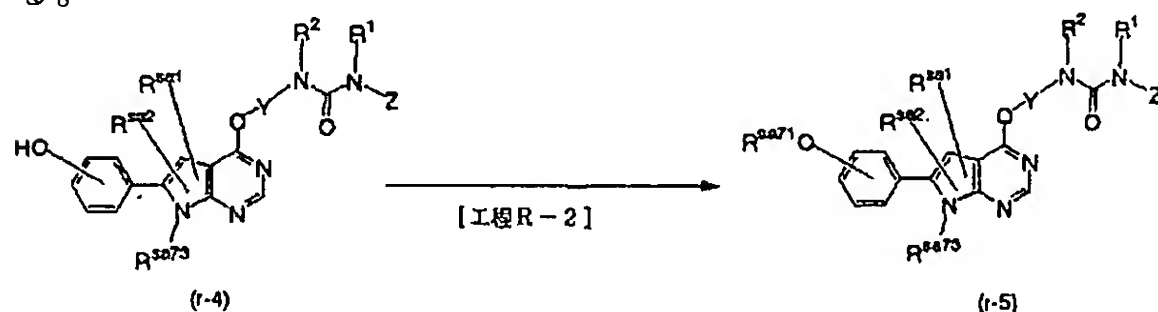
反応させるハロゲン化アルキル誘導体 ($R^{sa71}-U$) としては、具体的には例えば (1) 式、 $R^{sa60}S-(CH_2)_s-Cl$ (式中、s は1-6の整数を意味する。その他の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表されるハロゲン化アルキルチオ誘導体、(2) 式、 $Br-(CH_2)_s-Cl$ (式中、s は1-6の整数を意味する。) で表されるハロゲン化アルキル誘導体、(3) 式



(式中、U は脱離基を意味する。) で表されるプロピレンオキシド誘導体、(4) 式



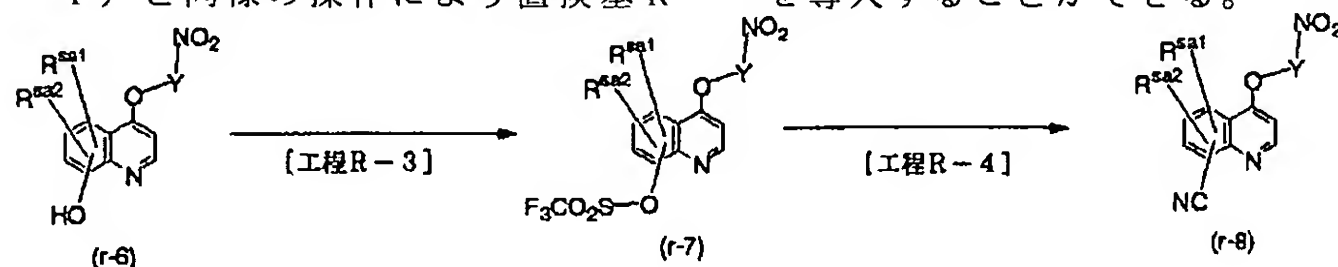
(式中、U は脱離基を意味し、 R^{sa82} は t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味し、s は1-6の整数を意味する。) で表される化合物、または (5) C_{1-6} アルコキシ基で置換されたハロゲン化アルキル誘導体などをあげることができる。



(式中、 R^{sa73} は水素原子または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を意味する。その他の各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-2>

フェノール誘導体 (r-4) に作用させ、置換基 R^{sa71} を導入する工程である。(工程 R-1) と同様の操作により置換基 R^{sa71} を導入することができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-3>

水酸基のトリフラート化の工程である。化合物 (r-6) パラニトロフェニルトリフラートなどのトリフラート化試薬を作用させることにより目的の化合物 (r-7) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

<工程 R-4>

トリフラート基のシアノ基への変換反応である。化合物 (r-7) にジnkサイアナイド ($Zn(CN)_2$) などのシアノ化試薬を作用させることにより目的の化合物 (r-8) を得ることができる。触媒として、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウムなど

10

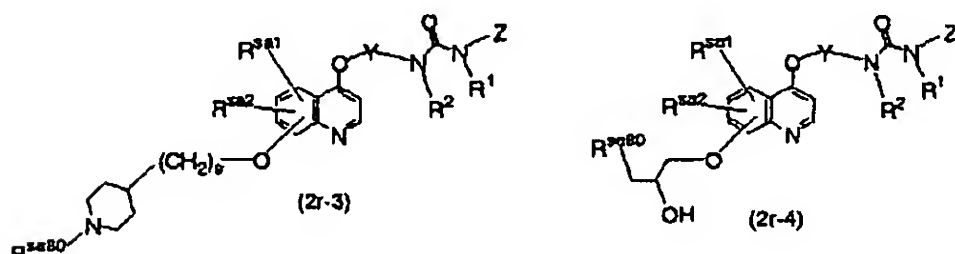
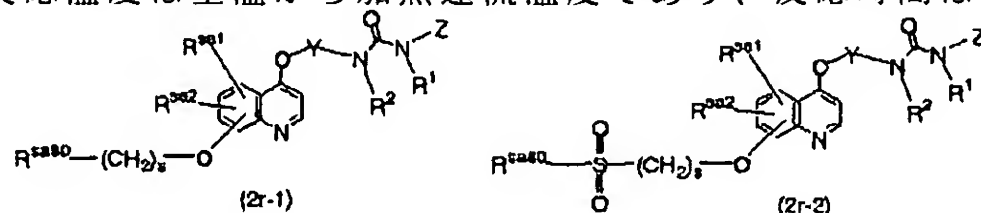
20

30

40

50

を使用することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-5>

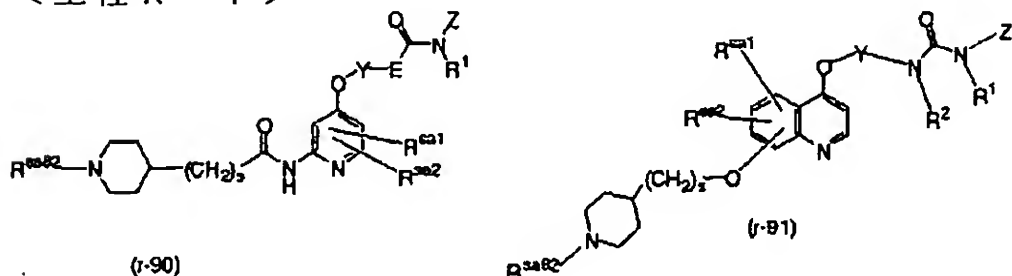
置換基 R^{3a1} 中にチオエーテル基がある場合の化合物 (r-3) に 3-クロロ過安息香酸などの酸化剤を反応させ化合物 (2r-2) を得る工程である。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から室温である。

<工程 R-6>

置換基 R^{3a1} 中に塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子やメチルスルホニルオキシ基などの脱離基、あるいはエポキシド基などがある場合の化合物 (r-3) に求核剤を反応させて化合物 (2r-1) または化合物 (2r-4) を得る工程である。求核剤としては具体的には例えば、トリアゾールあるいはイミダゾールなどの含窒素芳香族環誘導体、モルホリン、ピロリジンなどのアミン誘導体、アルコール誘導体、フェノール誘導体、チオール誘導体などの求核剤を反応させることができる。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用できる反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、塩基として炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを使用することもできる。

<工程 R-7>



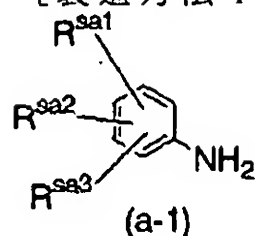
(式中、 R^{3a2} は t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

保護基で保護されたアミノ基がある化合物 (r-90) または化合物 (r-91) はアミノ基の脱保護反応をおこない、つづいて脱保護されたアミノ基をアルキル化することができる。

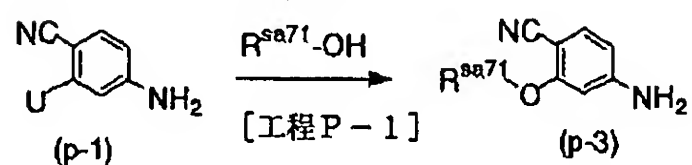
(1) アミノ基の脱保護反応の工程；脱保護の試薬として、トリフルオロ酢酸、塩酸などが使用できる。また、保護基がベンジル基の場合、通常の接触還元反応（水酸化パラジウム-水素など）による脱保護反応も使用できる。溶媒として、トリフルオロ酢酸、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

(2) 脱保護されたアミノ基をアルキル化の工程；脱保護されたアミノ誘導体にアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物 (2r-3) を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

[製造方法 15]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法



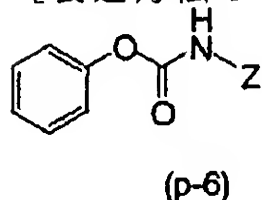
10

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 P-1>

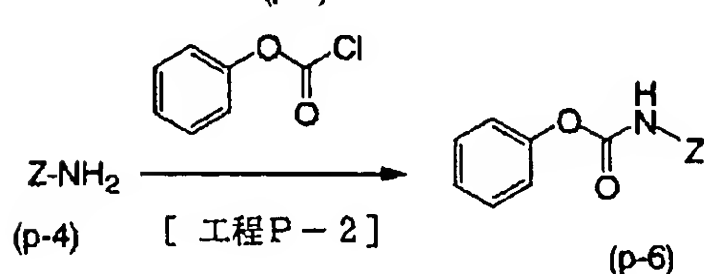
化合物 (p-1) を水素化ナトリウムなどの塩基存在化、アルコール誘導体 (p-2) を反応させ化合物 (p-3) を得ることができる。1-メチルピロリドンやN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応を行い合成することができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

[製造方法 16]



20

(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

30

<工程 P-2>

カーバメート誘導体を得る反応である。アミノ誘導体にフェニルクロロフォルメートを用いることにより得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

上記反応は適宜、アミノ基、水酸基やカルボキシル基などの反応性の官能基を保護して行われる。

アミノ基の保護基として、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換トリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)ベン

40

50

ジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。
これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

水酸基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などの低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基などのアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基；例えば*t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基などの低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基などのアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

10

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

20

カルボキシ基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシ基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基のような直鎖状若しくは分岐鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲノ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基などを挙げることができる。

30

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

また、カルボキシ基のエステルとしては、有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数6ないし12のアリール基、ベンジル基などの炭素数7ないし20のアラルキル基、炭素数7ないし20のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)-メチル基などを挙げることができる。

40

本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメ

50

タン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トリイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾロン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

塩基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカー7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラートなどが挙げられる。

ハロゲン化剤としての具体例を挙げると、ホスゲン、ジホスゲン(ホスゲン2量体)、トリホスゲン(ホスゲン3量体)、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、トリクロロメチル・クロロホルメイト、塩化オキザリルや、酸アミドまたはリン酸アミドにこれらハロゲン化剤を作用させて得られるビルスマイヤー試薬など、通常酸ハロゲン化物の合成に用いられているハロゲン化剤であれば、いずれも用いることができる。

還元剤としては、通常有機合成に用いられているものであればよく、特に限定されないが、例えば NaBH_4 、 LiBH_4 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、Selectride、Super Hydride(LiBHEt_3)、 LiAlH_4 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binapなどの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の方法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂などを用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本明細書中において「薬理学的に許容できる塩」としては、特に種類は限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人1日当たり $100\mu\text{g}$ ~ 10g であり、1~数回に分けて投与される。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

10

20

30

40

50

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調整のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

本発明による化合物はインビトロにおいて、1) 血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成、2) 単独の血管新生因子によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成、3) 様々の血管新生因子の受容体キナーゼを強力に抑制する。さらにこれらの作用を有する化合物群の中に癌細胞の増殖を抑制する化合物も見出した。内皮細胞の浸潤・管腔形成は血管新生における重要なプロセスであり、その阻害作用を有する化合物は血管新生抑制作用を有する。しかも、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている ((1)Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF -alpha, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.; (2) Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer BA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917 -7932.)。したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（血管新生阻害活性、抗腫瘍活性など）は、以下の方法により評価することができる。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号の一覧を示す。

<略号一覧>

DNA (deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体2)

human placenta (ヒト胎盤)

Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液))

MgCl₂ (Magnesium Chloride、塩化マグネシウム)

MnCl₂ (Manganese Chloride、塩化マンガン)

Na₃VO₄ (Sodium Orthovanadate (V)、オルトバナジン(V)酸ナトリウム)

ATP (Adenosine 5'-Triphosphate、アデノシン5'-三リン酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)

HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体1)

PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)

HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス (緩衝液))

NaCl (Sodium Chloride、塩化ナトリウム)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)

HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ パーオキシダーゼ)

EGTA (N, N, N', N'-Tetraacetic acid、N, N, N', N' の四酢酸)

SDS (Sodium Dodecyl sulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

PCR: polymerase chain reaction、ポリメラーゼ連鎖反応

RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

RNA: ribonucleic acid、リボ核酸

cDNA: complementary DNA、相補的DNA

cRNA: complementary RNA、相補的RNA

dNTP: dATP, dCTP, dGTP, dTTPから成る混合物

UTP: Uridine 5'-triphosphate、ウリジン 5'-三リン酸

CTP: Cytidine 5'-triphosphate、シチジン 5'-三リン酸

dATP: 2'-Deoxyadenosine 5'-triphosphate、2'-デオキシアデノシン 5'-三リン酸

dCTP: 2'-Deoxycytidine 5'-triphosphate、2'-デオキシシチジン 5'-三リン酸

dGTP: 2'-Deoxyguanosine 5'-triphosphate、2'-デオキシグアノシン 5'-三リン酸

dUTP: 2'-Deoxyuridine 5'-triphosphate、2'-デオキシウリジン 5'-三リン酸

GAPDH: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

FBS: Fetal bovine serum、ウシ胎児血清

PBS: Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水

MTT: (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue)

DMSO: Dimethyl sulfoxide、ジメチルスルフォキシド

PDGF: Platelet derived growth factor、血小板由

10

20

30

40

50

来増殖因子

E G F : E p i d e r m a l g r o w t h f a c t o r , 上皮増殖因子

F G F 2 : F i b r o b l a s t g r o w t h f a c t o r 2 , 線維芽細胞増殖因子 2

V E G F : V a s c u l a r e n d o t h e l i a l g r o w t h f a c t o r , 血管内皮増殖因子

H G F : H e p a t o c y t e g r o w t h f a c t o r , 肝細胞増殖因子

T N F - α : T u m o r N e c r o s i s f a c t o r α , 腫瘍壊死因子
アルファ

F C S : F e t a l B o v i n e S e r u m 10

E G M - 2 : E n d o t h e l i a l C e l l G r o w t h M e d i u m - 2

薬理試験例 1 : 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の i n v a s i v e t u b e f o r m a t i o n (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (H U V E C) は報告されている方法 (新生化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) において E G M - 2 培地 (クロネティクス社より購入) を用い c o n f l u e n t になるまで培養した。T r a n s w e l l (コスター社より購入) 培養プレートの i n n e r w e l l に 0.4 ml のウシフィブリノーゼン (シグマ社より購入) を加え 0.7 u n i t s / m l u n i t s / m l のトロンビン (シグマ社より購入) で固まらせた。H U V E C をトリプシン、E D T A を用いて回収した後、内皮細胞培養用無血清培地 (H u m a n E n d o t h e l i a l S e r u m F r e e M e d i u m B a s a l G r o w t h M e d i u m , S F M と略す、G I B C O B R L 社より購入) に懸濁し、この細胞懸濁液 0.4 ml (1.4 × 10⁵ 個) を固まらせたフィブリンゲルの上に播種し、約 4 時間 5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で培養した。4 時間後、T r a n s w e l l の o u t e r c h a m b e r に血管新生因子の混合物 {10 ng/ml E G F (G I B C O B R L 社より購入)、30 ng/ml F G F 2 (G I B C O B R L 社より購入)、75 ng/ml V E G F (和光純薬より購入)、50 ng/ml H G F (R & D 社より購入)、7.5 ng/ml T N F - α (ゲンザイム社より購入) [各血管新生因子の濃度は用いた H U V E C のロットによって多少変わる]} と希釈した被検物質を含む 1.5 ml の S F M 溶液を加え 5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で培養した。被検物質添加後、2 日目および 4 日目に新たに調製した血管新生因子の混合物と被検物質を含む 1.5 ml の S F M 溶液に交換した。被検物質添加開始日より 6 日目に i n n e r w e l l の培養上清を吸引除去した後、P B S に溶解した 3.3 mg/ml M T T (シグマ社より購入) 溶液 0.4 ml を加え約 1 時間 5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) 中で培養した。M T T によって染色されたフィブリンゲル内に形成される管腔 (t u b e) の数を顕微鏡観察によりスコア化した。即ち、被検物質非存在下での管腔の数を +++、管腔が全く形成されていない時の数を - とし、被検物質を作用させた時の管腔の数を +++、++、+、+/-、- の 5 段階でスコア化することにより被検物質の阻害作用の強さを評価した。

【表 1】

[薬理試験例 1 : 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の i n v a s i v e t u b e f o r m a t i o n (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用]

40

実施例番号	0.01 μ M	0.1 μ M	1.0 μ M
25	++	+/-	+/-
53	+++	+/-	-
55	+++	+/-	+/-
72	+++	-	-
74	++	-	-
75	+++	+/-	-
81	++	-	-
100	++	+/-	+/-
153	+/-	-	-
172	+	+/-	+/-
189	+/-	-	-
212	+/-	-	-
245	+/-	-	-
298	+/-	-	-
316	+/-	-	-
348	+/-	-	-
368	-	-	-
374	+/-	-	-
404	-	-	-
415	+/-	-	-
422	+	-	-

10

20

薬理試験例2：血管新生因子刺激による血管内皮細胞の sandwich tube formation（管腔形成）に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUV EC）は薬理試験例1と同様の方法に従って単離し、5% CO₂ インキュベーター中（37℃）においてEGM-2培地（クロティクス社より購入）を用いて confluent になるまで培養した。Collagen: 5 x RPMI 1640: 再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチンより購入）の7:2:1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4mlずつ分注した後、5% CO₂ インキュベーター中（37℃）で40分間静置してゲル化させた。HUV ECをトリプシン、EDTAを用いて回収した後、各ウェルに血管新生因子である20 ng/ml FGF2（GIBCO BRL社より購入）と10 ng/ml EGF（GIBCO BRL社より購入）、もしくは25 ng/ml VEGF（和光純薬より購入）と10 ng/ml EGF、もしくは30 ng/ml HGF（R&D社より購入）と10 ng/ml EGFを加えた内皮細胞培養用無血清培地（SFM、ギブコ社より購入）によりHUV ECを懸濁し、この細胞懸濁液を0.4ml（細胞数は使用するHUV ECのロットによって多少異なるが、1~1.2 x 10⁶個の細胞を用いた）ずつ加え、5% CO₂ インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。翌日、上層の培地を吸引除去後、collagen: 5 x RPMI 1640: 再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチン社より購入）の7:2:1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5% CO₂ インキュベーター中（37℃）で4時間静置しゲル化させた。上層に上記の各血管新生因子と希釈した被検物質を含むSFMの溶液1.5mlを加え5% CO₂ インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの培養上清を吸引除去後、PBSに溶解した3.3 mg/ml MTT（シグマ社より購入）溶液0.4mlを各ウェルに加えて5% CO₂ インキュベーター中（37℃）で約2時間培養した。各ウェルのcollagenゲル内に形成された管腔（tube）がMTTにより染色され、その管腔像をコンピューター（マッキントッシュ）に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「Mac Scope」（三谷商事より購入）により求めた。被検物質を添加していないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を添加したウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な濃度（IC₅₀）を求めた。

30

40

【表2】

50

[薬理試験例2：VEGF刺激による血管内皮細胞のsandwich tube formation (管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	310	12	44
19	28	23	100
53	9.9	55	35
59	170	65	5.9
70	58	72	22
74	5.9	75	1.4
81	1.8	100	6.3
108	4.9	116	8.1
121	42	127	7.5
129	40	137	10
153	0.02	155	1.4
157	0.9	159	0.6
186	23	189	0.3
198	1.5	202	15
204	0.9	211	0.3
215	22	224	26
249	1.6	253	40
256	36	265	0.6
266	0.6	283	36
289	4.6	296	34
298	0.7	299	1.0
300	7.5	304	0.3
308	5.2	314	4.2
316	1.0	320	2.5
325	1.0	326	1.0
327	56	346	25
368	5.4	372	44
374	3.0	381	4.7
382	4.6	386	10
404	2.8	405	28
408	39	415	3.8
419	10	422	4.8
433	5.6	436	22
440	1.4	441	3.6
442	7.2	444	5.5
445	6.2	446	4.0
450	4.5	454	3.7
455	7.8	463	26
490	26	492	7.2
493	9.0	494	9.3
497	4.6	503	6.4
504	4.6	505	8.9
518	1.3	520	1.5
521	0.5	578	13

10

20

30

薬理試験例3：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

このアッセイは、被検物質のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。VEGFR2の細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成(Edwards M、International Biotechnology Lab 5(3)、19-25、1987)またはクローニングにより得られる。次いで、これらは、適切な発現系において発現されることにより、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドが得られる。例えば、昆虫細胞(insect cell)において組み換えタンパク質の発現により得られたVEGFR2の細胞質ドメインが、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが見出された。VEGFR2(Genbank取得番号L04947)の場合、細胞質ドメインをコードする1.7kbのDNAフラグメントであり、リジン791から始まり、かつ終止コドンを含み、Termanら(Oncogene、6(9)、1677-1683、1991)に記載されているDNAフラグメントを、human placental

40

50

cDNA library (クロンテック社より購入) から単離し、そしてバキュロウイルスストランスペアセクター (pBlueBacHis (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングした。この組み換え構築物を昆虫細胞 (Spondoptea frugiperda 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、組み換えバキュロウイルスを調製した (組み換えバキュロウイルスの調製および使用は、標準テキスト (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)) に見出され得る)。他のチロシンキナーゼについてアッセイにおける使用のために、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank 取得番号 X52833)、リジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR β 、Genbank 取得番号 M21616) またはリジン974から開始する細胞質フラグメント (HGFR、Genbank 取得番号 J02958) は、同様の方法でクローニングおよび発現され得る。EGFR はシグマ社 (製品番号 E-2645) より購入した。VEGFR2 のチロシンキナーゼ発現のために、Sf9 細胞を VEGFR2 組み換えウイルスによって感染させ、そして48時間後に収集した。収集した細胞を、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄し、次いで氷冷した Lysis Buffer (50 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1% (v/v) NP-40) を 1.5×10^8 個の細胞あたりに 20 ml 使用して再懸濁した。懸濁液を 4℃ にて 12000 rpm で 30 分間遠心分離し、上清を得た。

この上清を Buffer A {20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、500 mM KCl、20 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール} で平衡化した Ni-NTA アガロースカラム (3 ml、キアゲン社より購入) に添加した。このカラムを Buffer A で 30 ml、次いで Buffer B {20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 M KCl、10% (v/v) グリセロール} で 6 ml、さらに Buffer A 6 ml で洗浄した。洗浄後、Buffer C {20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、100 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール} 6 ml で溶出させた。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories 社より購入) に入れ、透析バッファー {20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 mM ジチオスレイトール、0.1 mM Na_3VO_4 、0.1 mM EDTA} で透析した。透析後、SDS 電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約 100 kDa に検出される リコンビナント蛋白質 (His6-VEGFR2、N 末にヒスチジン 6 個を融合させた VEGFR2 の細胞質ドメイン) を、BSA (牛血清アルブミン、シグマ社より購入) を標準物質として蛋白定量を行った後、使用するまで -80℃ に保存した。FGFR1 の細胞質ドメイン、PDGFR β の細胞質ドメインまたは HGFR の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、それぞれの N 末にヒスチジン 6 個を融合させた リコンビナント蛋白質 (His6-FGFR1、His6-PDGFR β または His6-HGFR) を得た。

チロシンキナーゼ反応は以下の通り行った。例えば VEGFR2 の場合、96 ウェル丸底プレート (NUNC 社、製品番号 163320) の各ウェルに、キナーゼ反応液 {200 mM HEPES (pH 7.4)、80 mM MgCl_2 、16 mM MnCl_2 、2 mM Na_3VO_4 } 10 μ l、ビオチン結合ポリ (Glu4: Tyr1) (biotin-poly (GT)、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250 ng (蒸留水で 15 倍希釈したものを 6 μ l)、His6-VEGFR2 15 ng (0.4% BSA 溶液で 240 倍希釈したものを 10 μ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1% BSA 溶液で 100 倍希釈したものを 4 μ l) を添加して 30 μ l にした。次いで、4 μ M ATP (蒸留水で希釈) を 10 μ l 添加して 30℃ で 10 分間インキュベーション後、500 mM EDTA (pH 8.0) を 10 μ l 添加した。

チロシンリン酸化 biotin-poly (GT) は、Homogenous Time

－Resolved Fluorescence法（HTRF法）を用いて測定した（Analytical Biochemistry、269、94－104、1999）。すなわち、上記キナーゼ反応溶液を96ウェル黒色ハーフプレート（コスター社、製品番号3694）に移し、ユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体（Eu（K）－PY20、シーアイエスダイアグノスティック社より購入）7.5 ng（20 mM Hepes（pH7.0）、0.5 M KF、0.1 % BSA溶液で250倍希釈したものを25 μ l）およびXL665をラベルしたストレプトアビジン（XL665－SA、シーアイエスダイアグノスティック社より購入）250 ng（20 mM Hepes（pH7.0）、0.5 M KF、0.1 % BSA溶液で62.5倍希釈したものを25 μ l）を添加し、室温で30分間放置後、ディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー（パッカー社製）で、励起波長337 nm照射時の665 nmおよび620 nmの蛍光強度を測定した。Biotin－poly（GT）のチロシンリン酸化率は、シーアイエスダイアグノスティック社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F %値で表される。被験物質非存在下でのHis6－VEGFR2添加によるdelta F %値を100 %、被験物質およびHis6－VEGFR2非存在下でのdelta F %値を0 %として、被験物質存在下でのdelta F %値の比率（%）を求めた。この比率（%）によりVEGFR2キナーゼ活性を50 %阻害するのに必要な被験物質の濃度（IC₅₀）を算出した。

FGFR1、EGFRまたはHGFRキナーゼ活性に対する阻害能の測定は、それぞれHis6－FGFR1を15 ng、EGFRを23 ngまたはHis6－HGFRを30 ng用いて、上述したチロシンキナーゼ反応およびHTRF法を用いた。PDGFR β キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、His6－PDGFR β を50 ng用いて、上述したチロシンキナーゼ反応を行った後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin－poly（GT）を検出した。

すなわち、キナーゼ反応液を96－well streptavidin－coated plate（PIERCE社、製品番号15129）に添加し、室温で30分間インキュベーションした。洗浄液 {20 mM Tris－HCl（pH7.6）、137 mM NaCl、0.05 % Tween－20、0.1 % BSA} 150 μ lで3回洗浄し、Anti－phosphotyrosine（PY20）－HRP conjugate（Transduction Laboratories社、製造番号P－11625）70 μ l {20 mM Tris－HCl（pH7.6）、137 mM NaCl、0.05 % Tween－20、1 % BSAで2000倍に希釈} を添加して、室温で1時間インキュベーションした。インキュベーション後、洗浄液150 μ lで3回洗浄して、TMB Membrane Peroxidase Substrate（フナコシ社、製造番号50－5077－03）を100 μ l添加して反応を開始した。室温で10分放置後、1 Mリン酸を100 μ l添加し反応を止めて、マイクロプレートリーダー（BIO KINETICS READER EL304、BIO－TEK INSTRUMENTS社製）により450 nmの吸光度を測定した。被験物質を添加せずにHis6－PDGFR β を添加した場合の吸光度を100 %、被験物質およびHis6－PDGFR β を添加していない場合の吸光度を0 %として、被験物質存在下での吸光度率を求めた。この吸光度率によりPDGFR β キナーゼ活性を50 %阻害するのに必要な被験物質の濃度（IC₅₀）を算出した。

【表3】

〔薬理試験例3：VEGFR2キナーゼに対する阻害作用〕

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	51	10	4.9
14	2.7	15	8.7
21	4.3	30	22
31	17	33	6.9
34	3.4	25	5.5
36	14	37	22
43	18	54	15
55	29	65	15
99	8.6	100	9.6
111	21	116	4.2
121	8.7	143	70
159	25	173	356
178	12	182	71
183	29	184	59
187	14	208	9.2
252	31	253	23
259	16	260	11
262	9.5	265	6.2
266	5.4	283	26
314	5.3	316	6.4
346	4.6	348	4.6
350	43	353	2.2
356	1.4	364	8.1
365	5.4	368	3.0
374	8.4	375	16
381	2.6	382	9.0
387	4.1	394	15
398	3.5	404	6.5
410	2.2	413	3.2
435	22	437	9.9
441	2.8	449	2.2
463	5.9	465	13
556	14		

10

20

30

薬理試験例 4：癌細胞及び正常細胞の細胞増殖に対する阻害作用

癌細胞（例えばヒト肝癌細胞 K P - 4）もしくは正常細胞（例えばラット小腸上皮細胞 I E C - 18）を 3 ～ 4 日毎に 10 % F B S を含む R P M I 1640 培地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン - E D T A を用いて細胞を回収後、細胞数を計測し（K P - 4 の場合は 2×10^3 個 / w e l l、I E C 18 の場合は 8×10^2 個 / w e l l になるように）10 % F B S を含む R P M I 1640 培地で希釈した 0.1 m l の細胞懸濁液を細胞培養用 96 ウェルプレートに撒いた。一晚 5 % C O₂ インキュベーター中（37℃）で培養後、10 % F B S を含む R P M I 1640 培地で希釈した被検物質の溶液 0.1 m l を添加し更に 5 % C O₂ インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後 3 日目に P B S に溶解した 3.3 m g / m l M T T （シグマ社より購入）溶液 0.05 m l を加え、5 % C O₂ インキュベーター中（37℃）で約 2 時間培養した。培養上清を吸引除去し各ウェルに生成したホルマザンを D M S O で溶解後、測定波長を 540 n m、対照波長を 660 n m とし、各ウェルの吸光度をプレートリーダー M T P - 32 （コロナ電気）を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を % 表示で求め、この比の値から細胞増殖を 50 % 阻害するのに必要な被検物質の濃度（I C₅₀）を求めた。

40

薬理実験例 5：L 6（ラット筋芽細胞）の P D G F 依存性の増殖に対する作用

L 6（ラット筋芽細胞）を 3 ～ 4 日毎に 10 % F B S を含む D - M E M 培地（日水製薬よ

50

り購入)で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン-EDTAを用いて細胞を回収し、10% FBSを含まないD-MEM培地で1回洗浄後、細胞数を計測した。Type I コラーゲンをコートした組織培養用96ウェルプレートに、10% FBSを含まないD-MEM培地で希釈した 0.1 ml の細胞懸濁液を 5×10^3 個/wellになるように撒き、5% CO_2 インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。翌日10% FBSを含まないD-MEM培地で希釈した被検物質の溶液 0.05 ml を加え、ほぼ同時に40 nMのPDGF溶液 0.05 ml を加えた(終濃度10 nM)後、更に5% CO_2 インキュベーター中(37℃)で培養した。被検物質添加後3日目に各ウェルにWST-1溶液(和光純薬より購入)の 0.01 ml を加え5% CO_2 インキュベーター中(37℃)で約3時間培養し発色させた。測定波長を415 nm、対照波長を660 nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32(コロナ電気)を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を%表示で求め、この比の値から細胞増殖を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC_{50})を求めた。

薬理試験例6: DNAマイクロアレイ/定量的PCRによるmRNA発現解析

1. サンプルから全RNAの抽出

細胞は5% CO_2 条件下もしくは低酸素下(1%) 37℃にて培養した。例えばHUVECの場合、EGM-2培地(クロネティクス社より購入)を用いて5% CO_2 条件下37℃にて培養した。被検物質を作用させた後、一定時間後に添付の操作法に従ってTRIzol試薬(GIBCO BRL社より購入)を用いて細胞溶解を行った。具体的には以下のとおりである。培養面積 10 cm^2 に対して 1 ml のTRIzol試薬を加え、数回ピペッティングを行い、回収する。そのsampleを遠心した後、得られた上清を室温で5分間放置後、使用したTRIzol試薬 1 ml に対して 0.2 ml の割合でクロロホルム(純正化学社より購入)を添加する。この溶液を15秒間激しく振盪、攪拌し室温で2~3分間放置遠心を行う($12,000 \times g$ 、10分間、4℃)。遠心後水層を新しいチューブに移し、使用したTRIzol試薬 1 ml に対して 0.5 ml の割合でイソプロピルアルコール(和光純薬社より購入)を加え、室温で10分間放置後遠心を行う($12,000 \times g$ 、10分間、4℃)。得られた沈殿を75%エタノール(和光純薬社より購入)にて洗浄した後風乾し、全RNAとして以降の操作に供する。

2. RNAの定量

RNAはノーザンブロット解析・DNAマイクロアレイ・RT-PCR・定量的PCRなどの技術により定量できる。好ましくはDNAマイクロアレイ・定量的PCRであることが望ましい。以下にそれぞれについて説明するが、本発明はこれにより限定されない。

1) DNAマイクロアレイによる定量(Schena M. ら、Science, 270(5235), 467-70、1995およびLockhart, D. J. ら、Nature Biotechnology, 14(13), 1675-1680, 1996)は次のように行う。

▲1▼ cDNA合成とビオチン標識

最初に得られたRNAを鋳型としてSuperScript Choice System(GIBCO BRL社より購入)及びT7-d(T)₂₄プライマーを用いて2本鎖のcDNAを合成し、続いてそのcDNAを鋳型としてビオチン化したcRNAを合成する。

具体的には、まず $10 \mu\text{g}$ のRNAに $5 \mu\text{g}$ のT7-d(T)₂₄プライマー、 $1 \times$ First strand buffer、 10 mM DTT、 $500 \mu\text{M}$ のdNTP mix、 $20 \text{ unit}/\mu\text{l}$ のSuperScript II Reverse Transcriptaseを加え、42℃にて1時間反応させ1本鎖cDNAを合成した。続いて $1 \times$ Second strand buffer、 $200 \mu\text{M}$ のdNTP mix、 $67 \text{ U}/\text{ml}$ DNA ligase、 $270 \text{ U}/\text{ml}$ DNA polymerase I、 $13 \text{ U}/\text{ml}$ RNase Hを添加して16℃にて2時間反応させ2本鎖cDNAを合成した。さらに $67 \text{ U}/\text{ml}$ T4 DNA polymerase Iを添加して16℃にて5分間

反応させたのち、 $10\mu\text{l}$ の 0.5M EDTA (シグマ社より購入) を加え反応を停止した。

得られたcDNAをフェノール/クロロホルム (Ambion社より購入) にて精製し、RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics社より購入) を用い、添付の操作法に従って、ビオチン化UTPならびにCTPによるラベル化反応を行った。反応生成物をRneasyカラム (キアゲン社より購入) にて精製後、 200mM Tris acetate pH8.1、 150mM magnesium acetate、 50mM potassium acetate中で 94°C にて35分間加熱してcRNAを断片化した。

▲2▼DNAマイクロアレイ (GeneChip) へのハイブリダイズと測定

10

断片化したcRNAを、例えば 100mM MES、 1M sodium salt、 20mM EDTA、 0.01% Tween20中、 45°C にて16時間、GeneChip (Affymetrix社より購入) Hu6800/Human Cancer G110 Arrayもしくは同等の製品にハイブリダイズさせる。ハイブリダイズ後、GeneChipはAffymetrix fluidics stationに添付のプロトコールEukGE-WS2もしくは用いたArrayに最適のプロトコールに従い洗浄・染色する。染色にはstreptavidin-phycoerythrin (Molecular Probe社より購入) とビオチン化抗streptavidin山羊抗体 (Vector社より購入) を用いる。染色後のGeneChipをHP argon-ion laser confocal microscope (Hewlett Packard社より購入) を用いてscanし、蛍光強度を測定する。この蛍光の場合、測定は 488nm のexcitationを用い 570nm のemissionで行う。

20

定量的データ解析は全てGeneChip software (Affymetrix社より購入) もしくはGenespring (Silicon Genetics社より購入) を用いて行った。RNAの定量を行うために、それぞれのprobe family毎に「difference (perfect match hybridization signal-mismatch signal)」の平均 (average difference) を求め、この値が5以上であり、かつ2つの条件間でRNAの定量値が乖離している場合、好ましくは1.8倍以上乖離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断する。

30

2) 定量的PCRによる定量は次のように行う。

定量的PCRはSYBR Green (アプライドバイオシステムズ社より購入) とABI Prism 7700 Sequence Detection System (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) もしくはそれと同等の製品を用い、次のように行う。

操作は逆転写反応及びPCR反応の2段階で行う。最初の段階である逆転写反応は、得られたRNAにdNTP・oligo d(T)₁₆プライマー・RNase Inhibitor・Multiscribe Reverse Transcriptase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) を加え、 25°C にて10分間保温後、 48°C にて30分間加熱することにより行う。反応を 95°C 5分間加熱することにより停止させる。

40

得られたcDNAを第2段階のPCR反応に供する。PCR反応は、例えば 4ng cDNA、 $1\times$ SYBR PCR buffer、 3mM MgCl_2 、 $200\mu\text{M}$ each dATP, dCTP, dGTP、 $400\mu\text{M}$ dUTP、 200nM primer pair、 $0.01\text{U}/\mu\text{l}$ AmpErase UNG、 $0.025\text{U}/\mu\text{l}$ AmpliTaq Gold DNA Polymerase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) の反応系で行う。反応条件は 50°C 2分間、 95°C 10分間に次いで 95°C 20秒間・ 55°C 20秒間・ 72°C 30秒間を40サイクルで行った。プライマーとプローブはPrimer Expression (

50

Perkin-Elmer Applied Biosystems 社より購入) もしくはそれと同等のソフトを用いて設計する複数の被検物質の比較は、定量値を各検体の転写量に変動の少ない house keeping 遺伝子、好ましくは GAPDH の mRNA レベルにより補正して行う。

薬理試験例 7 : マウス皮下空気嚢法を用いた in vivo 血管新生誘導活性の評価

▲1 ▼ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 発現ベクターの構築

ヒト placenta cDNA library (東洋紡より購入) をテンプレートとし、VEGF の配列番号 5' CCGGATCCATGAACCTTCTGCTG 3' 及び 5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT 3' を primer として PCR を行った。PCR 反応終了後に 5' 末端をリン酸化し、1.2% アガロースゲル電気泳動にて約 600 bp DNA band を分離した。Self ligation によって polymerize した後、cDNA を EcoRI、BamHI で切断し、pUC19 ベクターの EcoRI、BamHI 部位へ挿入した。その後、大腸菌 JM83 へ transform し、形質転換した clone より plasmid を回収した。Plasmid より VEGF cDNA fragment を HindIII、EcoRI で切り出した後、neo 耐性遺伝子を含む発現ベクターに挿入した。

▲2 ▼ VEGF 高発現株の作製

ヒト膵臓癌細胞株 KP-1 (3×10^6 細胞) を 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で一晚培養した後、VEGF 発現ベクターの 3 μ g を Efficiency Transfection Reagent Kit (QIAGEN より購入) を用いて KP-1 細胞へ導入した。Geneticin 600 μ g/ml を含む 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で培養し、高発現薬剤耐性細胞を選択し、VEGF 高発現 KP-1 細胞 (KP-1/VEGF) とした。

▲3 ▼ 培養液上清中の VEGF 量の測定

KP-1/VEGF を 5×10^5 細胞/ml に調整し、各 0.5 ml を 24 穴 plate のウェル内に注入して 37℃ 下、24 時間培養した。培養上清を回収し VEGF 測定キット (株・免疫生物研究所より購入) を用いて VEGF を定量し、高発現を確認した。

▲4 ▼ マウス皮下空気嚢法を用いた in vivo 血管新生誘導活性の評価

ミリポアリング (日本ミリポア社より購入) を 0.45 μ m のデュラボアフィルターメンブラン (日本ミリポア社より購入) でシールしてチャンバーを作製する。このチャンバー内へ 0.17 ml のコラーゲンゲルに懸濁した 3×10^6 個のヒト膵臓癌 KP-1/VEGF 細胞を注入口から注入し、封入した。次に、麻酔下に 6 週齢の C57BL/6N 雌マウスの背部皮下に約 10 ml の空気を注入して空気嚢を作製し、そこに先のチャンバーを移植した。移植が終了してから約 6 時間後に 0.5% methyl cellulose に懸濁した被験物質を経口投与 (0.1 ml/10 g 体重) し、以後 1 日 1 回 4 日間連続投与した。

チャンバー移植後 4 日後に、 ^{51}Cr (Amersham Pharmacia) ラベルしたマウス赤血球 (2.5×10^6 cpm/ml) をチャンバーを移植したマウス尾静脈から 0.2 ml 注射した。一定時間後チャンバーに接した部分の皮膚を切除、凍結した後に、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、 γ -カウンターにて放射活性を測定した。放射活性から血液量を計算し、in vivo 血管新生誘導活性の指標とした。コラーゲンゲルのみを封入したチャンバーを移植した場合の血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、化合物投与群は 1 群 5 匹で行った。

薬理試験例 8 : 皮下移植モデルを用いた KP-1/VEGF 細胞に対する抗腫瘍活性の評価

1×10^7 /ml の濃度で PBS に懸濁した VEGF 高発現膵臓癌細胞 (KP-1/VEGF) を 6 週齢の雌 Balb/c (nu/nu) マウスの右脇腹皮下部に 0.1 ml の容量で移植した。腫瘍体積が約 100 mm³ になった時点から、被験物質は週 5 日のスケジ

ジュールで2週間にわたり経口投与とした。被験物質は0.1 ml / 10 g 体重の投与容量になるように、0.5% methyl celluloseに懸濁した。腫瘍サイズは、1週間に2回、ノギスを用いて測定した。なお、腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を測定し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$ で計算した。尚、実験はコントロール（溶媒投与群）は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。

薬理試験例9：脾臓同所移植モデルを用いた腫瘍増殖、癌性腹水貯留、生存期間の評価
6ないし7週齢の雌Balb/c (nu/nu) マウスを麻酔下に開腹し脾臓を露出し、脾頭部に $7 \times 10^7 / \text{ml}$ の濃度でPBSに懸濁したVEGF高発現脾臓癌細胞(KP-1/VEGF)を0.1 mlの容量で直接移植した。移植後4週間後から、被験物質を週5日のスケジュールで10週間にわたり経口投与した。被験物質は0.1 ml / 10 g 体重の投与容量になるように、0.5% methyl celluloseに懸濁した。この間、経時的に1週間に2回体重を測定し、腹水貯留の有無を外見から記録した。生存期間については死亡したマウス数を実験終了時まで累計した。又、死後剖検が可能であった個体については腫瘍重量を測定した。尚、実験は1群8から10匹の範囲で行った。
産業上の利用可能性

本発明により、(1)上皮細胞増殖因子(Epidermal Growth Factor, EGFと略す)/VEGF/繊維芽細胞増殖因子(Fibroblast Growth Factor 2, FGF2と略す)/肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor, HGFと略す)/腫瘍壊死因子アルファ(Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α と略す)から構成される血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成の強力な抑制作用、(2)単独の血管新生因子、(例えばVEGF、FGF、HGFなどの種々の因子)によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成に対する強い抑制作用、(3)種々の血管新生因子の受容体キナーゼに対する強い抑制作用などの作用を有し、かつ、医薬としても有用性の高い新規な化合物を提供することが可能となる。

さらに、上記(1)から(3)の作用を有する化合物群の中から、腫瘍細胞の増殖抑制作用を有する化合物群を提供することも可能となる。

なお、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている((1)KoolwijkP, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF- α , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2)Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P 7917 -7932.)。

したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は、生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。また、本発明化合物は、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としても有用である。

(実施例)

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[製造例]

製造例1

2-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール(製造例1-A)

1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール(製造例1-B)

水酸化ナトリウム (1.55g, 30.8301mmol, 60% in oil) をヘキサンに懸濁させたのち放置し、上澄みを除去したものに、ジメチルホルムアミド (25ml) を加えて懸濁させ、これに氷冷下、1H-1, 2, 3-トリアゾール (1.5ml, 25.8867mmol) を滴下した。室温で5分間攪拌し、完全に溶解させたのち、1-ブロモ-3-クロロプロパン (2.82ml, 28.4754mmol) を加えて室温で8時間攪拌した。氷冷下水を加え、ジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて異性体分離、精製し、それぞれ無色油状物として、低極性 2-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (0.429g, 2.9466mmol, 11.38%), 高極性 1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (0.910g, 6.2504mmol, 24.15%) を得た。

10

2-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (製造例 1-A)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.42(2H, tt, $J=6.4\text{Hz}$, 6.4Hz), 3.54(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.64(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.61(2H, s).

1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (製造例 1-B)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.41(2H, m), 3.52(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

製造例 2

1-クロロ-3-(4-ピリジル)プロパン

3-(4-ピリジル)-1-プロパノール (2.68g, 19.3724mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.6g, 21.3096mmol) を加え、次いで氷冷下、N-クロロスクシンイミド (2.6g, 19.3724mmol) を少しずつ加え、そのまま終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後残さを酢酸エチルに溶解し、1N塩酸で抽出した。これを飽和重曹水で中和した後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、黄褐色油状物として表記化合物 (2.375g, 15.2605mmol, 78.77%) を得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.11(2H, m), 2.80(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.54(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.14(2H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 4.4Hz), 8.52(2H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 4.4Hz).

製造例 3

4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (5.0g, 31.83mmol) を酢酸エチル (50ml), テトラヒドロフラン (75ml) に溶解し、パラジウム炭素 (2.0g) を加え、水素雰囲気下室温で8.5時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン:エタノール=1:1を加えて洗浄した。結晶を濾取、ジメチルエーテルで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (1.62g, 12.74mmol, 40.61%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.35(1H, brs), 6.32(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.39-6.45(1H, m), 6.57(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 10.4Hz).

製造例 4

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ウレア

4-アミノ-3-フルオロニトロフェノール (500mg, 3.9333mmol) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、2,4-ジフルオロイソシアネート (0.56ml, 4.7199mmol) を滴下し、窒素雰囲気下1時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン:エタノール=1:1を加えて洗浄した。結晶を濾取、ヘキサン:エタノール=1:1で洗浄、吸引乾燥し、薄紫色結晶として表記化合物 (960mg, 3.4016mmol, 86.48%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.54(1H, m), 6.60(1H, ddd, $J=2.4\text{Hz}$, 2.4Hz, 8.8Hz), 7.00(1H, m), 7.27(1H, ddd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.0Hz, 11.6), 7.69(1H, m), 8.07(1H, ddd, $J=6.0\text{Hz}$, 9.0Hz, 9.0Hz), 8.53(1H, s), 8.72(1H, s), 9.56(1H, s).

製造例 5

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

W098/13350に記載の7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (2.60g, 8.83

50

mmol) に、4-ニトロフェノール (2.46g, 17.7mmol), ルチジン (2.06ml, 17.7mmol) を加え 155-158℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後にテトラヒドロフランに溶解し、飽和重曹水を加え 10 分間攪拌し減圧濃縮して析出する固体を濾取して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH タイプ、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル 50:50 → 酢酸エチルのみ) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄した、減圧乾燥して表記化合物 (1.84g, 4.63mmol, 52.6%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.48(2H, s), 6.89(1H, d, J=6.1Hz), 7.30-7.60(8H, m), 7.78(1H, s), 8.36-8.41(2H, m), 8.80(1H, s), 8.35(1H, d, J=6.1Hz).

製造例 6

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン

製造例 5 で得られる 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリンに鉄粉 (0.6g)、塩化アンモニウム (1.4g)、エタノール (100ml)、水 (30ml) を加え 90℃ にて 2.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後セライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、目的物を含むクルード 1.31g を得た。このクルードは次反応 (製造例 7) にそのまま用いた。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.75(2H, br), 5.35(2H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.94-6.97(2H, m), 7.35(1H, d, J=7.6Hz), 7.42(2H, t, J=6.8Hz), 7.50-7.55(3H, m), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

製造例 7

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン

W0/98/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (8.82g, 30.0mmol) を 1-メチルピロリドン (30ml) に懸濁させ、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (5.18g, 33.0mmol), N、N-ジイソプロピルエチルアミン (3.88g, 30.0mmol) を加え 110℃ で 4 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後に水を加え固体を析出させた。得られた固体を濾取し、水、メタノール、酢酸エチルで洗浄後、60℃ にて乾燥し無色結晶として表記化合物 (4.98g, 12.0mmol, 40%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 5.37(2H, s), 6.73(1H, d, J=5.2Hz), 7.07-7.13(2H, m), 7.33-7.45(3H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.60(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.55(1H, s), 8.83(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 8

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン

製造例 7 で得た 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン (5.30g, 12.8mmol) と鉄 (3.57g, 64.0mmol)、塩化アンモニウム (6.85g, 128mmol) をエタノール (120ml) - 水 (30ml) の混合溶媒に懸濁させ 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル (500ml) - N、N-ジメチルホルムアミド DMF (50ml) の混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より再結晶後、乾燥し淡褐色結晶として表記化合物 (2.53g, 6.56mmol, 51%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.80(2H, brs), 5.35(2H, s), 6.48(1H, d, J=5.3Hz), 6.78-6.90(3H, m), 7.32-7.44(3H, m), 7.51(1H, s), 7.52-7.56(2H, m), 8.66(1H, d, J=5.3Hz), 8.69(1H, s).

製造例 9

6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (3g) と 4-ニトロフェノール (3.17g)、2, 6-ルチジン (2.7ml) の混合物を 1.5 時間オイルバスで 155℃ 加熱

10

20

30

40

50

撈拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え固体を析出させ濾取した。固体を1N水酸化ナトリウム水で洗い、水洗したのち乾燥し表記化合物を1.8 g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.41-4.44(2H, m), 6.85(1H, d, J=5.2 Hz), 7.54(2H, d, J=9.2 Hz), 7.68(1H, s), 8.37(2H, d, J=9.2 Hz), 8.74(1H, s), 8.83(1H, d, J=5.2 Hz).

製造例 1 0

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン
6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (1.8g) と鉄 (1.8g)、塩化アンモニウム (3.6g) をエタノール (30ml) - 水 (7ml) の混合溶媒に懸濁させ 80 °C で2時間加熱撈拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込む。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を1.2 g得た。

10

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.38-4.41(2H, m), 5.19(2H, brd), 6.45(1H, d, J=5.2 Hz), 6.65(2H, d, J=8.8 Hz), 6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 7.59(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2 Hz), 8.71(1H, s).

製造例 1 1

6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

4-クロロ-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (1.7g) と3-フルオロ-4-ニトロフェノール (2.0g) をクロルベンゼン (20ml) に懸濁させ、6時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して酢酸エチルを加え、固体を析出させた。得られた固体を濾取し、エーテルで洗った後1N水酸化ナトリウム水で洗い、さらに水洗して乾燥し、表記化合物を1.55 g得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.38(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.44-4.47(2H, m), 7.02(1H, d, J=5.2 Hz), 7.33-7.37(1H, m), 7.69(1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.72(1H, s), 8.33(1H, t, J=8.8 Hz), 8.75(1H, s), 8.88(1H, d, J=5.2 Hz).

製造例 1 2

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

製造例 1 0 と同様にして、製造例 1 1 で得たニトロ体 (1.55 g) から、表記化合物を1.23 g得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.38(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.42-4.44(2H, m), 5.25-5.27(2H, brd), 6.54(1H, d, J=5.2 Hz), 6.87-6.89(2H, m), 7.10-7.14(1H, m), 7.62(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2 Hz), 8.74(1H, s).

製造例 1 3

6-シアノ-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

製造例 7 と同様にして得た4-クロロ-6-シアノ-7-メトキシキノリン (0.35 g) と4-ニトロフェノール (0.36 g)、2,6-ルチジン (0.25 ml) の混合物をオイルバスを用いて170 °C で加熱撈拌した。反応終了後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン=1-2) で溶出して濃縮し、表記化合物を0.2 g得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 4.06(3H, s), 6.87(1H, d, J=5.6 Hz), 7.54(2H, d, J=8.8 Hz), 7.65(1H, s), 8.36(2H, d, J=8.8 Hz), 8.75(1H, s), 8.84(1H, d, J=5.6 Hz).

製造例 1 4

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン

製造例 1 0 と同様にして6-シアノ-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (0.2 g) から表記化合物を0.17 g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 4.06(3H, s), 5.15-5.20(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.6 Hz), 6.66(2H, d, J

50

=8.8Hz), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.71(1H, s).

製造例 1 5

6-シアノー-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして得た 4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.5 g) から製造例 1 3 と同様にして表記化合物を 0.33 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07(3H, s), 7.00(1H, d, J=5.2Hz), 7.30-7.34(1H, m), 7.65(1H, dd, J=2.8Hz, J=12Hz), 7.66(1H, s), 8.30(1H, t, J=8.8Hz), 8.72(1H, s), 8.87(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 1 6

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノー-7-メトキシキノリン

製造例 1 0 と同様にして 6-シアノー-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (0.32 g) から表記化合物を 0.24 g 得た。 10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.06(3H, s), 5.26(2H, brs), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.85-6.91(2H, m), 7.11(1H, dd, J=2.0Hz, J=11.2Hz), 7.59(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

製造例 1 7

フェニル N-(4-(6-シアノー-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート

製造例 1 0 により得られた 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノー-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (3.354g, 10.0mmol) を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド (35ml) に溶解後、氷水浴冷却し、ピリジン (2.43ml, 30.0mmol)、フェニル クロロホルメート (1.38ml, 11.0mmol) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (40ml) を加えて析出した結晶をろ取した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、減圧濃縮して得られた結晶と先の結晶をあわせてヘキサン-酢酸エチル (5:1) に懸濁させ一晩攪拌した後、結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (4.334g, 9.52mmol, 95.2%) を得た。 20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.53(3H, s), 3.91(2H, t, J=4.4Hz), 4.38(2H, t, J=4.4Hz), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 7.07(1H, br), 7.17-7.32(5H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.44(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.6Hz), 8.70(1H, s).

製造例 1 8

フェニル N-(4-(6-シアノー-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート

製造例 1 2 で得られた 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノー-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (2500mg) をジメチルホルムアミド 20ml とピリジン 1.7ml に溶解し窒素気流下で 0℃ に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.97ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、3.7g の残渣を得た。これをテトラヒドロフランに溶解した後、n-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取して 2.2g (収率 67%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.89-3.94(2H, m), 4.34-4.39(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.01-7.06(2H, m), 7.21-7.30(4H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.49(1H, s), 8.26(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.6Hz). 40

製造例 1 9

フェニル N-(4-(6-シアノー-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート

製造例 1 4 で得た 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノー-7-メトキシキノリン (747mg) をジメチルホルムアミド 7ml とピリジン 0.34ml に溶解し窒素気流下で 0℃ に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.34ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて、析出した固体を濾取して 590mg (収率 56%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.04(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.30(5H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.60(1H, s), 7.62-7.68(2H, m), 8.72(1H, d, J=5.6Hz), 8.75(1H, s), 10.4(1H, b 50

rs).

製造例 206-クロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (750 mg) を 4-ニトロフェノール (700 mg) および水素化ナトリウム (60%) (200 mg) のジメチルホルムアミド (13 ml) 懸濁液に 0℃で加え、80℃で 1.5 時間加熱撹拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン = 1-4) で溶出して濃縮し、表記化合物を 700 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.08 (1H, d, J=0.8Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 8.32-8.36 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=0.8Hz). 10

製造例 214-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン 2.6 g にトリフルオロ酢酸 26 ml、チオアニソール 2.6 ml を加え、70℃-72℃で 15 時間撹拌して室温に戻した後、反応系を濃縮し残渣に飽和重曹水、メタノールを加えて析出した黄色の結晶を濾取した。乾燥後 2.61 g の結晶を得た。この結晶の一部 640 mg に鉄 950 mg、塩化アンモニウム 1.8 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 10 ml を加え 1 時間リフラックスして、反応系をセライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出し、有機層を濃縮乾固して表題化合物 355 mg を得る。 20

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.8Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=12.0Hz), 8.60-8.65 (2H, m), 11.60 (1H, brs)

製造例 22フェニル 3-メチルスルフォニルフェニルカルバメート

1-アミノ-3-メチルチオベンゼン (1.27 ml, 10 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (1.46 ml, 10.5 mmol)、フェニルクロロフォルメート (1.32 ml, 10.5 mmol) を順次滴下し、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去、減圧乾燥後、残渣をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下に 3-クロロ過安息香酸 (4.93 g, 20 mmol) を徐々に加えた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で精製し、表記化合物 (2.545 g, 8.74 mmol, 87.4%) を白色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.07 (3H, s), 7.18-7.29 (4H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80 (1H, d, J=8.0Hz), 8.05 (1H, s).

製造例 234-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキサ- [1, 3] ジオキサン-5-イリデンメチル) -アミノ] -2-メトキシベンゾニトリル 40

4-アミノ-2-クロロベンゾニトリル (3 g) を 1-メチル-2-ピロリドン (10 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.12 g) を加えて 7 時間 100℃で加熱撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチルアセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチル アセテイト-n-ヘキサン = 1-2) で溶出し、アニリン体 (1.26 g) を得た。このアニリン体 (1.26 g) をエトキシメチレンメルドラム酸 (1.7 g) と共にエタノール中加熱還流した。2 時間後析出した固体を濾取し、エタノールで洗った後乾燥して表記化合物 (1.9 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66 (6H, s), 3.94 (3H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.46-7.50 (50

1H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 8.70(1H, s).

製造例 2 4

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル

製造例 4 5 7-3 と同様にして 4-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-[1, 3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシベンゾニトリル (1.9 g) を加熱閉環し、表記化合物 (1.08 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96(3H, s), 6.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.06(1H, s), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 8.30(1H, s).

製造例 2 5

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン

10

メチル 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシレート (W O O 0 5 0 4 0 5 に記載, P. 3 4, 8.5 g, 33.77 mmol)、5-ヒドロキシインドール (7 g)、ジイソプロピルエチルアミン (8.9 ml、N-メチルピロリドン (8.9 ml) を混合し、130℃で5時間、ついで150℃で8時間加熱攪拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶 (3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.86(3H, s), 3.97(3H, s), 6.38(1H, d, J=5.2Hz), 6.46(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.52(4H, m), 8.60-8.65(2H, m), 11.29(1H, s).

20

製造例 2 6

7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシリックアシッド

W O 9 8 1 3 3 5 0 に記載の 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル (8.0 g) を用い、製造例 1 5 2-1 と同様の操作を行い表記化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33(3H, s), 3.71-3.73(2H, m), 4.21-4.22(2H, m), 6.28(1H, d, J=7.2Hz), 7.15(1H, s), 8.59(1H, d, J=7.2Hz), 8.40(1H, s)

[実施例]

実施例 1

30

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 8 7 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-キノリノレート (200mg) をジメチルホルムアミド (4ml) に溶解し、炭酸カリウム (130mg, 0.9400mmol), ヨウ化カリウム (3mg), 1-クロロ-3-(4-ピリジル)プロパン (80mg, 0.5159mmol) を加え、80℃で5時間30分加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (60mg) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17(2H, d), 2.84(2H, t, J=7.8Hz), 3.70(3H, s), 4.28(2H, t, J=6.2Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(2H, d, J=9.0Hz), 7.22(2H, d, J=9.0Hz), 7.29(2H, d, J=6.0Hz), 7.35(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, s), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 8.46(2H, d, J=6.0Hz), 8.49(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 8.76(1H, s).

実施例 2

N-(4-(6-シアノ-7-(4-ピコリルオキシ)-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 8 7 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-キノリノレート (100mg) をジメチルホルムアミド

50

(2ml) に溶解し、炭酸カリウム (97mg, 0.7018mmol), ヨウ化カリウム (3mg), 4-ピコリルクロリド (40mg, 0.2462mmol) を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製した。得られた結晶をアセトンに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (30mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70(3H, s), 5.54(2H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(2H, d, J=8.8Hz), 7.52(2H, d, J=6.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.66(1H, s), 8.55(1H, brs), 8.63(2H, d, J=6.0Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.81(1H, brs), 8.82(1H, s).

実施例 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ピコリルオキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (200mg) を用いて実施例 2 と同様の反応を行い、表記化合物 (68mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70(3H, s), 5.50(2H, s), 6.54(1H, d, J=5.0Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.49(2H, dd, J=4.8Hz, 7.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, s), 7.95(1H, d, J=7.6Hz), 8.49(1H, s), 8.59(1H, dd, J=1.6, Hz, 4.8Hz), 7.83-8.80(3H, m).

実施例 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (実施例 4-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (実施例 4-B)

実施例 90 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (210mg, 0.4403mmol), を N、N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、炭酸カリウム (180mg, 1.3209mmol), ヨウ化カリウム (15mg), 1H-1, 2, 3-トリアゾール (0.078ml, 1.3209mmol) を加え、60℃で20分間、次いで65℃で3時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、その後ジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のものは、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、それぞれ無色結晶として、低極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (37mg, 0.0703mmol, 16.02%), 高極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (62mg, 0.1182mmol, 26.85%) を得た。

低極性 (実施例 4-A)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.81(2H, d, J=4.6Hz), 4.92(2H, t, J=4.6Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, dd, J=5.0Hz, 8.8Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, s), 7.80(2H, s), 8.71(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 8.86(1H, s).

高極性 (実施例 4 - B)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.72(2H, t, J=4.8Hz), 4.93(2H, t, J=4.8Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.4Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, dd, J=4.4Hz, 8.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, s), 7.77(1H, s), 8.18(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 8.75(1H, s), 8.83(1H, s).

実施例 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (実施例 5 - A)

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (実施例 5 - B)

実施例 9 1 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (300mg, 0.6136mmol), を用いて実施例 4 と同様の反応を行い、それぞれ無色結晶として、低極性 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (87mg, 0.1652mmol, 26.93%), 高極性 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (83mg, 0.1576mmol, 25.69%) を得た。

低極性 (実施例 5 - A)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70(3H, s), 4.81(2H, t, J=5.0Hz), 4.92(2H, t, J=5.0Hz), 6.52(1H, d, J=5.4Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=9.2Hz), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(2H, d, J=9.2Hz), 7.65(1H, s), 7.80(2H, s), 8.49(1H, s), 8.71(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.73(1H, s).

高極性 (実施例 5 - B)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70(3H, s), 4.72(2H, t, J=5.2Hz), 4.93(2H, t, J=5.2Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(2H, d, J=9.0Hz), 7.21(2H, d, J=9.0Hz), 7.35(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(1H, s), 7.77(1H, s), 8.18(1H, s), 8.49(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 8.75(1H, s).

実施例 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 3 - フルオロフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (実施例 6 - A)

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 3 - フルオロフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (実施例 6 - B)

水素化ナトリウム (35mg, 0.8774mmol, 60% in oil) を N、N - ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に懸濁させ、氷冷下 1H-1,2,3-triazole 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (0.051ml, 0.8774mmol) 室温で完全に溶解するまで 15 分間攪拌した。これに N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (225mg, 0.4386mmol), ヨウ化カリウム (10mg) を加え、50℃ で 10 時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・メタノール系) に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のものはさらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、これをヘキサンで希釈後濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、ピンク色結晶として低極性 N - (4 - (6 -

シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (15 mg, 0.0275 mmol, 6.27%) を、また、無色結晶として高極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (30 mg, 0.0550 mmol, 12.54%) を得た。

低極性 (実施例 6-A)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.82(2H, t, J=4.8 Hz), 4.92(2H, t, J=4.82 Hz), 6.63(1H, d, J=5.0 Hz), 7.05(1H, m), 7.14(1H, d, J=9.6 Hz), 7.32(1H, m), 7.40(1H, m), 7.66(1H, s), 7.80(2H, s), 8.11(1H, m), 8.26(1H, t, J=9.6 Hz), 8.70(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.0 Hz), 8.99(1H, s), 9.07(1H, s). 10

高極性 (実施例 6-B)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.73(2H, t, J=5.2 Hz), 4.93(2H, t, J=5.2 Hz), 6.63(1H, d, J=5.2 Hz), 7.05(1H, m), 7.15(1H, m), 7.32(1H, ddd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.40(1H, dd, J=2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.66(1H, s), 7.77(1H, s), 8.11(1H, m), 8.18(1H, s), 8.26(1H, t, J=8.8 Hz), 8.74(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.2 Hz), 8.99(1H, d, J=2.2 Hz), 9.07(1H, d, J=2.2 Hz).

実施例 7

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (100 mg) をジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (65 mg, 0.4690 mmol), 1-クロロ-3-(モルフォリン-4-イル)プロパン (38 mg, 0.2345 mmol, J. Am. Chem. Soc. 67, 736 (1945) に記載の方法で合成) を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (120 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99(2H, m), 2.38(4H, brs), 2.49(2H, m), 3.57(4H, t, J=4.6 Hz), 3.70(3H, s), 4.33(2H, t, J=6.2 Hz), 6.51(1H, d, J=5.6 Hz), 6.86(2H, d, J=9.2 Hz), 7.22(2H, d, J=9.2 Hz), 7.35(2H, d, J=9.2 Hz), 7.58(2H, d, J=9.2 Hz), 7.59(1H, s), 8.49(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.6 Hz), 8.74(1H, s), 8.75(1H, s). 30

実施例 8

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートと 2-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾールから表記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.41(2H, m), 3.70(3H, s), 4.29(2H, t, J=6.0 Hz), 4.68(2H, t, J=6.6 Hz), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 6.86(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.35(2H, d, J=8.8 Hz), 7.54(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8 Hz), 7.78(2H, s), 8.49(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2 Hz), 8.74(1H, s), 8.77(1H, s). 40

実施例 9

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートと 1-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾールから表記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.41(2H, m), 3.70(3H, s), 4.28(2H, t, J=6.0 Hz), 4.63(2H 50

, t, J=6.6Hz), 6.52(1H, d, J=5.4Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.73(1H, s), 8.19(1H, s), 8.49(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.74(1H, s), 8.77(1H, s).

実施例 1 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノキノリン (109mg, 0.325mmol) をトルエン (5ml) に加熱下に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート (0.057ml, 0.488mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、白色結晶として表記化合物 (148mg, 0.311mmol, 96.4%) を得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.41-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=9.0Hz), 7.23(2H, d, J=9.0Hz), 7.46(2H, q, J=4.8Hz), 7.57-7.62(3H, m), 8.71-8.76(3H, m), 8.82(1H, s).

実施例 1 1

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (104mg, 0.228mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解後、2-アミノピリジン (43mg, 0.457mmol) を加え、85℃にて 3 時間攪拌下に加熱した。放冷後、酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した結晶をろ取、減圧乾燥して、白色結晶として表記化合物 (86mg, 0.189mmol, 82.7%) を得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.42(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.99(1H, m), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=9.2Hz), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, s), 7.68-7.77(3H, m), 8.26(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 9.89(1H, brs).

実施例 1 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1, 3-チアゾール-2-イル)ウレア 30

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (106mg, 0.233mmol) から表記化合物 (37mg, 0.08mmol, 34.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.6Hz), 7.10(1H, d, J=3.2Hz), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, m), 7.57-7.67(3H, m), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 9.53(1H, brs).

実施例 1 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)ウレア 40

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (117mg, 0.257mmol) から表記化合物 (52mg, 0.110mmol, 43.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.77-3.79(2H, m), 4.41-4.43(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.67(2H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.25(3H, m), 7.57(2H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, s), 8.37(1H, s), 8.70-8.76(3H, m), 9.05(1H, s).

実施例 1 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシ 50

シエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (120mg, 0.263mmol) から表記化合物 (50mg, 0.103mmol, 39.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.72(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.50-6.57(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.69-8.73(2H, m), 8.76(1H, s), 8.80(1H, s).

実施例 1 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - ヒドロキシフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (102mg, 0.234mmol) から表記化合物 (25mg, 0.053mmol, 23.7%) を淡褐色結晶として得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.36(1H, d, J=9.2Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.79(1H, d, J=8.0Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.23(2H, d, J=9.2Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.59(1H, s), 8.71(1H, d, J=4.8Hz), 8.76(1H, s), 9.31(1H, brs).

実施例 1 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - ヒドロキシフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (108mg, 0.237mmol) から表記化合物 (78mg, 0.166mmol, 69.90%) を淡褐色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 6.69-6.85(3H, m), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.57-7.62(3H, m), 7.99(1H, d, J=8.0Hz), 8.34(1H, br), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.62(1H, brs).

実施例 1 7

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (1 H - 2 - イミダゾリル) ウレア

2 - アミノイミダゾール (132mg, 1.0mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) と水 (1ml) の混合溶媒に溶解後、トリエチルアミン (0.42ml, 3.0mmol)、フェニルクロロホルメート (0.14ml, 1.1mmol) を室温にて加え、10分間攪拌した。これに 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (168mg, 0.5mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) で希釈後、水 (10ml x 2)、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: エタノール 95:5) により精製し、白色結晶として表記化合物 (20mg, 0.045mmol, 8.98%) を得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.57-7.67(3H, m), 8.72(1H, d, J=5.6Hz), 8.76(1H, s).

実施例 1 8

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア 40

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (106mg, 0.316mmol) から実施例 1 0 と同様の手法により、表記化合物 (136mg, 0.277mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.04(1H, m), 7.23-7.34(3H, m), 7.57-7.62(3H, m), 8.06(1H, m), 8.52(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.6Hz), 8.76(1H, s), 9.16(1H, s).

実施例 1 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - シアノフェニル) ウレア 50

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (109mg, 0.239mmol) から表記化合物 (38mg, 0.079mmol, 33.1%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, d, J=6.4Hz), 7.49(1H, t, J=8.0Hz), 7.55-7.62(3H, m), 7.68(1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.97(1H, s), 8.71(1H, d, J=6.4Hz), 8.76(1H, s), 9.00(1H, s), 9.05(1H, s).

実施例 20

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (2-フルオロフェニル) ウレア

10

4- (4-アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-シアノキノリン (109mg, 0.325mmol) から実施例 10 と同様の手法により、表記化合物 (75mg, 0.159mmol, 48.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.01(1H, m), 7.13(1H, t, J=8.0Hz), 7.20-7.27(3H, m), 7.55-7.63(3H, m), 8.14(1H, t, J=8.0Hz), 8.56(1H, brs), 8.72(1H, d, J=6.4Hz), 8.76(1H, s), 9.22(1H, s).

実施例 21

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3- (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

20

4- (4-アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-シアノキノリン (100mg, 0.298mmol) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (0.057ml, 0.328mmol)、フェニル N- [3- (メチルスルフォニル) フェニル] カーバメート (96mg, 0.328mmol) を反応させ、実施例 34 と同様の手法により、表記化合物 (120mg, 0.225mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.19(3H, s), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.6Hz), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.69(6H, m), 8.16(1H, brs), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 8.95(1H, s), 9.15(1H, s).

実施例 22

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3- (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

30

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (193mg, 0.424mmol) から表記化合物 (210mg, 0.420mmol, 98.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.43(3H, s), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.83(1H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.24(4H, m), 7.48(1H, s), 7.58-7.61(3H, m), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s), 9.62(1H, s), 9.76(1H, s).

実施例 23

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルウレア

40

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (195mg, 0.428mmol) から表記化合物 (145mg, 0.347mmol, 80.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.4(2H, brs), 0.63(2H, d, J=6.8Hz), 2.53(1H, m), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.42(1H, s), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.97(2H, d, J=9.2Hz), 7.53(2H, d, J=9.2Hz), 7.60(1H, s), 8.44(1H, s), 8.70(1H, d, J=4.8Hz), 8.74(1H, s).

実施例 24

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (156mg, 0.343mmol) から表記

50

化合物 (132mg, 0.270mmol, 78.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.57(1H, m), 6.62(1H, m), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.98(1H, m), 8.12(1H, s), 8.71(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.40(1H, s), 10.47(1H, s).

実施例 2 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (200mg) と 2-アミノチアゾール (85mg) とをジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、ここにトリエチルアミン 0.12ml を加えて、90℃で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 110mg (収率 57%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.37(3H, s), 3.75-3.80(2H, m), 4.40-4.45(2H, m), 6.63(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.16-7.20(1H, m), 7.39(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.42-7.47(1H, m), 7.64(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.74-8.76(2H, m)

実施例 2 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.40(2H, br), 0.61-0.66(2H, m), 2.53(1H, m), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.58(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=2.0, 10.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 8.18-8.22(2H, m), 8.71-8.74(2H, m).

実施例 2 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (157mg, 0.345mmol) から表記化合物 (144mg, 0.333mmol, 96.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.16-0.18(2H, m), 0.39-0.43(2H, m), 0.94(1H, m), 2.97(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.22(1H, m), 6.49(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.60(1H, s), 8.70(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.75(1H, s).

実施例 2 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.16-0.18(2H, m), 0.41-0.46(2H, m), 0.94(1H, m), 2.99(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.58(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.71(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.24(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.38(1H, s), 8.55-8.59(2H, m).

実施例 2 9

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (100mg, 0.2220mmol) を用いて実

10

20

30

40

50

施例 7 と同様の反応を行い、淡黄色結晶として表記化合物 (35mg, 0.0606mmol, 27.30%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99(2H, m), 2.38(4H, br s), 2.50(2H, t, J=7.2Hz), 3.57(4H, t, J=4.6Hz), 4.33(2H, t, J=6.4Hz), 6.62(1H, d, J=5.4Hz), 7.06(1H, m), 7.15(1H, m), 7.32(1H, ddd, J=2.8Hz, 8.8Hz, 11.6Hz), 7.41(1H, dd, J=2.8Hz, 11.6Hz), 7.61(1H, s), 8.12(1H, m), 8.27(1H, dt, J=2.0Hz, 9.2Hz), 8.74(1H, s), 8.74(1H, d, J=5.4Hz), 8.99(1H, m), 9.07(1H, m).

実施例 3 0

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (110mg, 0.252mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (69mg, 0.131mmol, 51.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.95(2H, m), 2.44-2.49(4H, m), 2.58-2.62(2H, m), 4.31(2H, t, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.4Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.56-7.57(2H, m), 7.60(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.74-8.76(2H, m), 8.85(1H, s).

実施例 3 1

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロピル)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (110mg, 0.252mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.135mmol, 53.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99(2H, t, J=6.4Hz), 2.30-2.60(6H, m), 3.55-3.58(4H, m), 4.31-4.34(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=9.2Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.57-7.60(3H, m), 8.70-8.75(3H, m), 8.82(1H, s).

実施例 3 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (250mg) と 2-アミノピリジン (100mg) から表記化合物 210mg (収率 84%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.80(2H, m), 4.39-4.45(2H, m), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.05(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.64(1H, s), 7.50-7.80(1H, m), 8.25-8.30(1H, m), 8.31-8.37(1H, m), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.87(1H, s)

実施例 3 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルファニル)フェニル)ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (160mg) と 3-(メチルチオ)アニリン (88mg) から表記化合物 100mg (収率 61%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.43(3H, s), 3.36(3H, s), 3.75-3.80(2H, m), 4.40-4.45(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.89(1H, m), 7.11-7.17(2H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.37-7.43(1H, m), 7.47(1H, s), 7.63(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.66(1H, brs), 8.73-8.76(2H, m), 9.11-9.13(1H, m)

実施例 3 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

50

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(106mg)とフェニル N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(96mg)をトルエン5mlに加え、さらにジイソプロピルエチルアミン0.06mlを加えて、3時間加熱還流した。放冷後酢酸エチルを加え、析出した不溶物を濾過した。濾液を濃縮し得られた残渣をテトラヒドロフランで溶解し、ここにトルエンを加えて、析出した固体を濾取し、表記化合物13mg(収率8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.20(3H, s), 3.35(3H, s), 3.75-3.80(2H, m), 4.38-4.43(2H, m), 6.63(1H, d, J=5.2Hz), 7.14-7.17(1H, m), 7.39-7.45(1H, m), 7.51-7.61(2H, m), 7.62-7.70(2H, m), 8.16-8.27(2H, m), 8.73-8.76(3H, m), 9.47-9.49(1H, m)

実施例 3 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(100mg)をトルエン4.5mlに加え、加熱還流した。ここに2-フルオロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1で洗浄して表記化合物100mg(収率72%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.37(3H, s), 3.75-3.80(2H, m), 4.40-4.45(2H, m), 6.62(1H, d, 5.6Hz), 6.97-7.05(1H, m), 7.11-7.18(1H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.38-7.45(1H, m), 7.64(1H, s), 8.14-8.20(1H, m), 8.26-8.33(1H, m), 8.73-8.76(2H, m), 9.06(1H, brs), 9.14(1H, brs)

実施例 3 6

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(180mg)をトルエン5.5mlに加え、加熱還流した。ここに2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1で洗浄して表記化合物195mg(収率70%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.05(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.01-7.08(1H, m), 7.21-7.34(3H, m), 7.56-7.62(3H, m), 8.02-8.10(1H, m), 8.52(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.18(1H, s).

実施例 3 7

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(148mg)をトルエン5.5mlに加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート(0.08ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1で洗浄して表記化合物150mgを淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.05(3H, s), 6.50-6.54(1H, m), 6.96(t, 1H, 7.2Hz), 7.23(2H, d, J=9.2Hz), 7.27(2H, d, J=7.2Hz), 7.44(2H, d, J=7.2Hz), 7.56-7.62(3H, m), 8.68-8.77(3H, m), 8.83(1H, brs).

実施例 3 8

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1-ブチル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(150mg)をトルエン2.5mlとアセトニトリル2.5mlに加え、加熱還流した。ここにn-ブチルイソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1で洗浄して表記化合物110mg(収率55%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.88(3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.45(4H, m), 3.04-3.11(2H, m), 4.05(3H, s), 6.13(1H, t, J=5.6Hz), 6.49(1H, d, J=5.6Hz), 7.16(2H, d, J=9.2Hz), 7.52(2H, d, J=9.2Hz), 7.58(1H, s), 8.55(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.6Hz), 8.75(1H, s)

実施例 3 9

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシエトキシキノリン (150mg) をトルエン5.0mlとアセトニトリル2.5mlに加え、加熱還流した。ここに4-フルオロフェニル イソシアネート (0.12ml) を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1で洗浄して表記化合物150mg (収率68%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.49(2H, m), 7.56-7.61(3H, m), 8.71-8.76(3H, m), 8.85(1H, s)

10

実施例 4 0

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル) カーバメート (150mg) と2-アミノピリジン (69mg) とをジメチルスルフォキサイド1mlに溶解し、80℃で1.5時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して82mg (収率54%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.03(1H, m), 7.26-7.30(2H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.60(1H, s), 7.63-7.78(3H, m), 8.25-8.30(1H, m), 8.73(1H, d, J=5.6Hz), 8.78(1H, s), 9.59(1H, s), 10.67(1H, s)

20

実施例 4 1

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシエトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ピリジル)ウレア

実施例 4 0の方法と同様にして、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル) カーバメート (100mg) と3-アミノピリジン (46mg) から表記化合物32mg (収率32%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.57-7.63(3H, m), 7.91-7.96(1H, m), 8.17-8.20(1H, m), 8.59-8.63(1H, m), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 8.91(1H, brs), 9.00(1H, brs).

実施例 4 2

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシエトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

実施例 4 0の方法と同様にして、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル) カーバメート (150mg) と4-アミノピリジン (69mg) から表記化合物45mg (収率30%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.26(2H, d, J=9.0Hz), 7.43(2H, d, J=7.0Hz), 7.57-7.64(3H, m), 8.35(2H, d, J=7.0Hz), 8.71-8.77(2H, m), 9.05(1H, brs), 9.16(1H, brs).

実施例 4 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

40

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ-7-キノリノレート (131mg) から、実施例 7と同様の手法により表記化合物10mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.15(2H, m), 2.27(6H, s), 2.54(2H, t, J=7.4Hz), 3.80(3H, s), 4.28(2H, t, J=7.4Hz), 6.42(1H, d, J=5.3Hz), 6.80(1H, brs), 6.90(2H, d, J=9.3Hz), 7.03(1H, brs), 7.08(2H, d, J=9.3Hz), 7.28(2H, d, J=9.3Hz), 7.46(1H, s), 7.48(2H, d, J=9.3Hz), 8.62(1H, d, J=5.3Hz), 8.66(1H, s)

実施例 4 4

N-[4-(6-シアノ-7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-キノリル)オ

50

キシフェニル) - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (145mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 10mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.28(6H, s), 2.76(2H, t, J=5.3Hz), 3.70(3H, s), 4.37(2H, t, J=5.3Hz), 6.51(1H, d, J=5.4Hz), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.35(2H, d, J=8.7Hz), 7.58(2H, d, J=8.7Hz), 7.62(1H, s), 8.50(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.75(2H, s)

実施例 4 5N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピロロジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル) - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

10

N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル) - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア (140mg) をジメチルホルムアミドに溶解し、ピロリジン (163 μl) を加え、80℃で6時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル) で溶出し、さらに、溶媒 (酢酸エチル-メタノール=10-1) で溶出して濃縮して表記化合物を 31mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.67-1.73(4H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.44-2.49(4H, m), 2.61(2H, t, J=6.8Hz), 3.72(3H, s), 4.34(2H, t, J=6.4Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=9.2Hz), 7.37(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, s), 7.61(2H, d, J=9.2Hz), 8.63(1H, brs), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 8.88(1H, brs).

20

実施例 4 6N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル) - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (156mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 67mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.57(6H, m), 1.93-2.03(2H, m), 2.31-2.53(6H, m), 3.72(3H, s), 4.33(1H, t, J=6.5Hz), 6.52(1H, d, J=4.9Hz), 6.87(2H, d, J=8.9Hz), 7.23(2H, d, J=8.9Hz), 7.38(2H, d, J=8.9Hz), 7.57-7.63(3H, m), 8.53(1H, brs), 8.72(1H, d, J=4.9Hz), 8.76(1H, s), 8.79(1H, brs)

30

実施例 4 7N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル) - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (188mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 54mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68-1.74(4H, m), 2.58-2.65(4H, m), 2.93(2H, t, J=6.4Hz), 3.72(3H, s), 4.40(2H, t, J=6.4Hz), 6.53(1H, d, J=5.7Hz), 6.88(2H, d, J=9.1Hz), 7.24(2H, d, J=9.1Hz), 7.37(2H, d, J=9.1Hz), 7.60(2H, d, J=9.1Hz), 7.62(1H, s), 8.52(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.7Hz), 8.77(2H, s)

40

実施例 4 8N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル) - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (134mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 45mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97(6H, t, J=7.8Hz), 1.88-1.96(2H, m), 2.43-2.53(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.8Hz), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, J=7.8Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.63(3H, m), 8.55(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 8.80(1H, s)

50

実施例 4 9

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア
 ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (100mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 35mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.94-2.01(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(6H, s), 4.33(2H, t, J=7.2Hz), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.04-7.46(4H, m), 7.61(1H, s), 8.09-8.34(2H, m), 8.74-8.78(2H, m), 9.06(1H, brs), 9.14(1H, brs).

実施例 5 0

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア
 ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (95mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 43mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97(6H, t, J=7.8Hz), 1.88-1.98(2H, m), 2.45-2.52(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.8Hz), 4.33(2H, t, J=7.8Hz), 6.63(1H, d, J=5.9Hz), 7.03-7.45(4H, m), 7.60(1H, s), 8.09-8.17(1H, m), 8.28(1H, t, J=11.5Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.03(1H, brs), 9.11(1H, brs).

実施例 5 1

N-(4-(6-シアノ-7-(4-(ジメチルアミノ)ブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(4-クロロブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (120mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 (93μl) を加え、70℃で5時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。得られた残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) 付し、溶媒 (酢酸エチル-メタノール=10-1) で溶出し、濃縮した。得られた固体をテトラヒドロフランを用いメルクのシリカゲルに付し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルで不純物を溶出した後、溶媒 (テトラヒドロフラン-メタノール-トリエチルアミン=10-1-1、酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン=10-1-1) で溶出して濃縮し、固体として表記化合物を 10mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.71-1.78(2H, m), 1.82-1.91(2H, m), 2.42(6H, s), 2.64-2.72(2H, m), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, s), 8.64(1H, brs), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 8.91(1H, brs).

実施例 5 2

N-(4-(6-シアノ-7-(4-モルホリノブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 5 1 と同様に N-(4-(6-シアノ-7-(4-クロロブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (110mg) から表記化合物を 11mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.65-1.77(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.32-2.48(6H, m), 3.51-3.66(4H, m), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.53(1H, d, J=4.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, s), 8.57(1H, brs), 8.73(1H, d, J=4.8Hz), 8.78(1H, s), 8.82(1H, brs).

実施例 5 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチル)ピペラジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 5 1 と同様に N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (150mg) から表記化合物を 15mg 得た。

10

20

30

40

50

から表記化合物を 16 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.91-2.06(2H, m), 2.26-2.48(12H, m), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59(1H, s), 7.60(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.58(1H, brs), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s), 8.83(1H, brs).

実施例 5 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (200 mg) ウレアから実施例 7 と同様な手法により、表記化合物を 10 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.56(4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 2.83(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.59(4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.43(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.10(1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.42(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.10-8.16(1H, m), 8.28(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.75(1H, s), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.02-9.05(1H, m), 9.09-9.13(1H, m).

実施例 5 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (300 mg) から表記化合物を 15 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.14-2.21(2H, m), 2.73(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.38(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.11(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 8.10-8.16(1H, m), 8.29(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.77(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.79(1H, s), 9.03-9.06(1H, m), 9.11-9.14(1H, m).

実施例 5 6

N-(4-6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (130 mg) から表記化合物を 95 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.25(3H, s), 2.99(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.49(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.11(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.30-7.37(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.09-8.17(1H, m), 8.29(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77(1H, s), 9.01-9.05(1H, m), 9.09-9.13(1H, m).

実施例 5 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-(4-6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (84 mg) をメタノール (1 ml) と塩化メチレン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、0℃ 攪拌下メタ安息香酸を 2 等量加え、30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン = 10-1) で溶出して濃縮し、表記化合物を 21 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.02(3H, s), 3.79(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.67(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.10(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.34(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 8.10-8.16(1H, m), 8.28(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.79(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.81(1H, s), 9.02-9.05(1H, m), 9.11-9.14(1H, m).

実施例 5 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様に、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (300 mg) から表記化合物を 112 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25(3H, s), 2.99(2H, t, J=6.0Hz), 4.49(2H, t, J=6.0Hz), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.13(2H, t, J=8.8Hz), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, s), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 8.82(1H, brs), 8.91(1H, brs).

実施例 59

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 10

実施例 56 と同様に、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) から表記化合物を 11 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20(3H, s), 3.79(2H, t, J=5.6Hz), 4.69(2H, t, J=5.6Hz), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.13(2H, t, J=8.8Hz), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, s), 8.76(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s), 8.90(1H, brs), 8.99(1H, brs).

実施例 60

N-(4-(6-クロロ-5,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア 20

実施例 10 と同様に、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロ-5,7-ジメトキシキノリン (235 mg) と 2,4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 173 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.67(1H, d, J=5.2Hz), 6.91-6.96(1H, m), 7.00(1H, s), 7.03-7.09(1H, m), 7.20(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.0Hz), 7.30-7.37(1H, m), 8.08-8.20(2H, m), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 9.01(1H, brd, J=2.0Hz), 9.04(1H, brd, J=2.0Hz).

実施例 61

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 10 と同様に、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (238 mg) と 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートから表記化合物を 130 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.08(3H, s), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.04-7.10(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.43(1H, dd, J=2.8Hz, J=12Hz), 7.63(1H, s), 8.13(1H, dt, J=6.4Hz, J=9.2Hz), 8.29(1H, t, J=9.2Hz), 8.77(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 9.05(1H, brs), 9.13(1H, brs).

実施例 62

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 10 と同様に、4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (170 mg) と 4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を 55 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.72(3H, s), 4.07(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 8.87(1H, brs).

実施例 63

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様に、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.50-2.55(4H, m), 2.87(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.57(4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.60(3H, s), 4.38(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.85(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 7.06(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.65(1H, s), 8.68(1H, brs), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.92(1H, brs)

実施例 6 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロヘキシルウレア

実施例 10と同様にして、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(60mg)とシクロヘキシルイソシアネートから表記化合物を25mg得た。

10

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.12-1.24(3H, m), 1.26-1.38(2H, m), 1.51-1.59(1H, m), 1.63-1.72(2H, m), 1.78-1.86(2H, m), 3.38(3H, s), 3.42-3.52(1H, m), 3.78-3.80(2H, m), 4.42-4.44(2H, m), 6.18(1H, brd, $J=8.0\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.53(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.55(1H, brs), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77(1H, s).

実施例 6 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(600mg)をトルエン(15ml)に懸濁させ加熱還流し、溶解したところでフェニルイソシアネート(292 μ l)を滴下して30分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を760mg得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.38(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.42-4.45(2H, m), 6.54(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.98(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.24-7.31(4H, m), 7.47(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 8.74(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.79(1H, s), 8.85(1H, brs), 8.99(1H, brs).

実施例 6 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(352mg)をトルエン(20ml)に懸濁し、加熱還流して溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(236 μ l)を滴下し、30分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を380mg得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.38(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.42-4.46(2H, m), 6.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.11(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.13(1H, dt, $J=6\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 8.28(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77(1H, s), 9.05(1H, brs), 9.13(1H, brs).

実施例 6 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(メトキシフェニル)ウレア

実施例 10と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(620mg)と4-メトキシフェニルイソシアネートから表記化合物を570mg得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.38(3H, s), 3.73(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.43-4.45(2H, m), 6.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13-7.17(1H, m), 7.37(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 8.28(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.60(1H, brs), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77(1H, s), 8.94(1H, brs).

実施例 6 8

N-(4-(6-シアノ-7-(メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 10と同様にして、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メト

50

キシエトキシ)キノリン(890mg)と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を450mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.36(3H, s), 3.70(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.42(2H, m), 6.51(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 8.53(1H, brs), 8.71(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.76(1H, s), 8.80(1H, brs).

実施例 69

N-(4-(4-ピリミジルオキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

6-クロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(300mg)の酢酸エチル(10ml)-メタノール(10ml)の混合溶媒溶液に水酸化パラジウム(20mg)を加え、常圧の水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して残さをNHシリカゲル(富士シリシア化学)に付した。溶媒(酢酸エチル-ヘキサン=1-2)で溶出して濃縮し、4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジンを70mg得た。実施例10と同様にして、得られた4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン(70mg)と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を107mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.72(3H, s), 6.87(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.56(1H, s), 8.66(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.74-8.76(2H, m).

実施例 70

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.09(2H, tt, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 2.56(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.71(3H, s), 4.31(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59(1H, s), 8.50(1H, s), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.74(1H, s), 8.75(1H, s).

実施例 71

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(100mg)をメタノール(16ml)と2N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)の混合溶媒に加え、80℃で35分間加熱攪拌した。反応液を濾過し、ついで5N塩酸水溶液1.2mlを加えた。析出した固体を濾取し、メタノールついでエーテルで洗浄し目的物50mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.05(1H, tt, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 2.47(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.70(3H, s), 4.31(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59(1H, s), 8.50(1H, s), 8.71(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.75(1H, s), 8.76(1H, s).

実施例 72

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.54-3.57(4H, m), 3.72(3H, s), 3.87-3.90(2H, m), 4.41-4.45(2H, m), 4.62-4.65(1H, m), 6.54(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.87(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 8.62(1H, brs), 8.74(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s), 8.87(1H, brs).

実施例 73

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オ

キシ) フェニル) -N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

N - 4 - ((6 - シアノー 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (8.8mg, 0.015mmol, 6.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.95(2H, m), 2.40-2.70(6H, m), 3.18(3H, s), 4.29-4.33(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.68(6H, m), 8.16(1H, brs), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s), 9.02(1H, brs), 9.21(1H, brs).

実施例 7 4

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

10

N - 4 - ((6 - シアノー 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (81mg, 0.135mmol, 53.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.95-2.04(2H, m), 2.34-2.60(6H, m), 3.18(3H, s), 3.54-3.60(4H, m), 4.30-4.36(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.68(6H, m), 8.16(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s), 8.95(1H, s), 9.15(1H, s).

実施例 7 5

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア

ソジウム 4 - (4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - シアノー 7 - キノリノレート (210mg, 0.50mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.137mmol, 27.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.85-1.95(2H, m), 2.40-2.55(4H, m), 2.60(2H, t, J=6.8Hz), 4.31(2H, t, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.96(1H, m), 7.22-7.30(4H, m), 7.45(2H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.61(3H, m), 8.70-8.72(2H, m), 8.75(1H, s), 8.84(1H, s).

実施例 7 6

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア

ソジウム 4 - (4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - シアノー 7 - キノリノレート (105mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (67mg, 0.128mmol, 51.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.92-2.02(2H, m), 2.35-2.57(6H, m), 3.55-3.57(4H, m), 4.30-4.34(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.6Hz), 6.96(1H, t, J=7.2Hz), 7.22-7.30(4H, m), 7.45(2H, d, J=7.6Hz), 7.58-7.61(3H, m), 8.69-8.72(2H, m), 8.75(1H, s), 8.83(1H, s).

実施例 7 7

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - (1 H - [d] イミダゾール - 2 - イル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) カーバメート (101mg, 0.222mmol) から表記化合物 (71mg, 0.14mmol, 64.7%) を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.04-7.07(2H, m), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.62(1H, s), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s).

実施例 7 8

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - (2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (70mg, 0.134mmol, 60.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38-2.43(2H, m), 2.81-2.85(2H, m), 3.36(3H, s), 3.75-

50

3.79(2H,m), 4.40-4.43(2H,m), 6.51(1H,d, J=5.2Hz), 6.76(1H,d, J=8.4Hz), 7.16(1H,dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.22(2H,dd, J=8.8Hz), 7.30(1H,s), 7.58(2H,d, J=8.8Hz), 7.62(1H,s), 8.52(1H,s), 8.71(1H,d, J=5.2Hz), 8.75(2H,s), 9.95(1H,s).

実施例 7 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-アセトアミドフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (100mg, 0.197mmol, 89.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.00(3H,s), 3.36(3H,s), 3.76-3.79(2H,m), 4.40-4.43(2H,m), 6.52(1H,d, J=5.2Hz), 7.23(2H,d, J=8.8Hz), 7.35(2H,d, J=8.8Hz), 7.46(2H,d, J=8.8Hz), 7.58(2H,d, J=8.8Hz), 7.62(1H,s), 8.59(1H,s), 8.72(1H,d, J=5.2Hz), 8.76(1H,s), 8.77(1H,s), 9.80(1H,s). 10

実施例 8 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (95mg, 0.186mmol, 84.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.02(3H,s), 3.36(3H,s), 3.76-3.79(2H,m), 4.40-4.43(2H,m), 6.52(1H,d, J=5.6Hz), 7.15-7.20(3H,m), 7.23(2H,d, J=8.8Hz), 7.59(2H,d, J=8.8Hz), 7.62(1H,s), 7.76(1H,s), 8.71-8.76(4H,m), 9.90(1H,s). 20

実施例 8 1

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ウレア (227mg, 0.8058mmol), 4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン (250mmol, 0.8482mmol) を用いて実施例 8 6 の別法と同様に反応を行い、放冷、抽出、洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取した。これをテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取し、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡褐色結晶として表記化合物 (70mg, 0.1295mmol, 16.07%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45(2H,s), 6.63(1H,d, J=5.4Hz), 7.05(1H,m), 7.15(1H,m), 7.29-7.46(5H,m), 7.54(2H,d, J=7.6Hz), 7.71(1H,s), 8.11(1H,dt, J=6.0Hz, 9.2Hz), 8.27(1H,d, J=9.2Hz), 8.74(1H,d, J=5.4Hz), 8.77(1H,s), 8.99(1H,s), 9.07(1H,s). 30

実施例 8 2

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (2.61g, 7.10mmol) 及びフェニル N-(2-チアゾリル)カーバメート (1.88g, 8.54mmol) から実施例 3 4 と同様の手法により、表記化合物 (3.19g, 6.46mmol, 91%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.47(2H,s), 6.55(1H,d, J=5.3Hz), 7.12(1H,d, J=3.5Hz), 7.29(2H,d, J=8.7Hz), 7.36-7.58(6H,m), 7.65(2H,d, J=8.7Hz), 7.72(1H,s), 8.74(1H,d, J=5.3Hz), 8.80(1H,s), 9.18(1H,s). 40

実施例 8 3

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 8 2 で得られた N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾール)ウレア (3.09g, 7.66mmol) をトリフルオロ 50

酢酸 (25ml)、チオアニソール (4.50ml, 38.3mmol) に溶解させた後、65℃にて15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。粗生成物をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、室温にて通風乾燥し、黄色結晶として表記化合物 (1.94g, 4.80mmol, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 6.44(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 7.64(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.68(1H, s), 9.14(1H, s).

実施例 8 4

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 8 3 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア (101mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (26mg, 0.0503mmol, 20%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.05(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.03-2.12(2H, m), 2.58(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.71(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.28(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 7.67(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.67(1H, s).

実施例 8 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 8 3 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア (101mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (19mg, 0.0358mmol, 14%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.08-2.16(2H, m), 2.46-2.52(4H, m), 2.62(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.70-3.76(4H, m), 4.30(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.48(1H, s), 7.67(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.69(1H, s).

実施例 8 6

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (1.0g) にトルエン (60ml)、アセトニトリル (30ml) を加え、リフラックスして溶解させた後、リフラックス下で4-メトキシフェニル イソシアネート (0.53ml) を加えた。1時間リフラックス下攪拌した後さらに4-メトキシフェニル イソシアネート (0.30ml) を加えた。さらにリフラックス下で40分間攪拌し、室温に戻した。析出した結晶を濾取しトルエン-アセトニトリル=1:1混合溶媒にて洗浄し表記化合物を淡褐色結晶として得た (0.60g)。洗浄液から析出した結晶を濾取しさらに表記化合物を淡褐色結晶として得た (0.20g)。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.73(3H, s), 5.98(2H, s), 6.56(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.33-7.65(9H, m), 7.72(1H, s), 8.74(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.82(1H, s), 8.89(1H, brs), 9.19(1H, brs).

実施例 8 6-2

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (4.25g, 16.46mmol) に1-メチルピロリドン (3.4ml)、ジイソプロピルエチルアミン (3.6ml, 20.78mmol) を加え、130℃で加熱攪拌し、完全に溶解させた後、4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン (5.10g, 17.32mmol) を加え、130℃で1.5時間、150℃で1時間攪

10

20

30

40

50

拌した。ジイソプロピルエチルアミン (1.2ml, 6.93mmol) を追加しさらに 1 時間攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサン、アセトニトリル・ジエチルエーテル・ヘキサン、メタノール、ジメチルスルフォキシド・水で順次洗浄した。こうして得られた結晶をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過 (シリカゲル 200cc) し、テトラヒドロフラン 3000ml で流し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル、アセトニトリル、ジエチルエーテル：エタノール = 5 : 1 で順次洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として表記化合物 (3.70g, 7.1627mmol, 43.52%) を得た。

実施例 8 7

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (12.2g) にトリフルオロ酢酸 (122ml)、チオアニソール (11.7ml) を加え 50℃ にて終夜攪拌し、さらに 40℃ にて 24 時間攪拌した。原料消失を確認後反応系を減圧濃縮しテトラヒドロフラン、飽和重曹水を加え、析出する黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た (6.8g)。さらに濾液にエーテルを加え、析出した黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た (2.0g)。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.72(3H, s), 6.56(1H, d, J=6.1Hz), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.7Hz), 7.37(2H, d, J=8.7Hz), 7.44(1H, s), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.57(1H, s), 8.67(1H, d, J=6.1Hz), 8.70(1H, s), 8.82(1H, s).

実施例 8 8

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (7.776g, 21.2mmol) をトルエン (400ml) とアセトニトリル (200ml) の混合溶媒に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート (3.68ml, 31.7mmol) を加え、120℃ にて 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (150ml) に懸濁させた後、ヘキサン (150ml) を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (9.81g, 19.4mmol, 91.9%) を得た。これをトリフルオロ酢酸 (100ml)、チオアニソール (9.13ml, 77.7mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃ にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン (50ml) を加えた後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (150ml) を加え、さらに水 (150ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄し、70℃ にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (3.646g, 8.36mmol, 43.0%) を得た。

negative ESI-MS 413 (M-Na)⁻

実施例 8 9

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2, 4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート

実施例 8 1 で得た 7-ベンジルオキシ体 (1.1g) とトリフルオロ酢酸 (10ml)、チオアニソール (1ml) の混合物をオイルバスを用い、16 時間、63~67℃ で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を水、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 7.04-7.10(1H, m), 7.14-7.17(1H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8Hz, J=12Hz), 7.44(1H, s), 8.10-8.16(1H, m), 8.27(1H, t, J=8.8Hz), 8.67(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.99-9.03(1H, m), 9.07-9.11(1H, m).

実施例 9 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (400mg, 0.9166mmol) をジメチルホルムアミド (5.0ml) に溶解し、1-ブロモ-2-クロロエタン (0.12ml, 1.4479mmol)、炭酸カリウム (200mg, 1.4479mmol) を加え、55℃で4時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、ヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として表記化合物 (331mg, 0.6941mmol, 75.72%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07(2H, t, J=5.2Hz), 4.59(2H, t, J=5.2Hz), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 7.12(2H, t, J=9.0Hz), 7.24(2H, d, J=9.0Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.59(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, s), 8.72(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.6Hz), 8.78(1H, s), 8.82(1H, s).

実施例 9 1

N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (500mg, 1.1725mmol) を用いて実施例 9 0 と同様の方法により、基色結晶として表記化合物 (501mg, 1.0247mmol, 87.39%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70(3H, s), 4.06(2H, t, J=5.0Hz), 4.59(2H, t, J=5.0Hz), 6.53(1H, d, J=5.6Hz), 6.86(2H, d, J=9.2Hz), 7.22(2H, d, J=9.2Hz), 7.35(2H, d, J=9.2Hz), 7.58(2H, d, J=9.2Hz), 7.65(1H, s), 8.55(1H, m), 8.73(1H, d, J=5.6Hz), 8.78(1H, m), 8.88(1H, s).

実施例 9 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (300mg, 0.6661mmol) を用いて実施例 9 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として表記化合物 (227mg, 0.4426mmol, 66.45%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07(2H, t, J=5.0Hz), 4.59(2H, t, J=5.0Hz), 6.64(1H, d, J=5.4Hz), 7.06(1H, m), 7.16(1H, m), 7.32(1H, ddd, J=2.8Hz, 8.8Hz, 11.6Hz), 7.41(1H, dd, J=2.8Hz, 11.6Hz), 7.67(1H, s), 7.93(1H, s), 8.12(1H, m), 8.27(1H, dt, J=4.0Hz, 9.2Hz), 8.76(1H, d, J=5.4Hz), 8.77(1H, s), 8.97-9.09(1H, m).

実施例 9 3

N-(4-(6-シアノ-7-(4-クロロブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (200mg) と炭酸カリウム (65mg)、1-ブロモ-4-クロロブタン (81μl) をジメチルホルムアミド (3ml) に懸濁し、1時間50分加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカ (富士シリシア化学) を通し、酢酸エチルで洗い込み、濾液を濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を110mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.96-2.00(4H, m), 3.72(3H, s), 3.77-3.80(2H, m), 4.33-4.37(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.65(1H, brs), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 8.90(1H, brs).

実施例 9 4

N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (500mg) と1-クロロ-3-ヨードプロパン (18

10

20

30

40

50

8 μ l) から実施例 9 3 と同様な手法により、表記化合物を 310 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28-2.35(2H, m), 3.72(3H, s), 3.86-3.90(2H, m), 4.41-4.45(2H, m), 6.54(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.74(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.79(1H, s), 8.91(1H, brs).

実施例 9 5

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (919mg, 2.5mmol) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解後、フェニル N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート (801mg, 2.75mmol) を加え、85℃にて2時間加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml)、水 (20ml \times 2)、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (30ml) に懸濁させた後、ヘキサン (30ml) を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (1.43g, 2.5mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18(3H, s), 5.44(2H, s), 6.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.45-7.69(8H, m), 8.16(1H, s), 8.71(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s), 9.12(1H, s), 9.31(1H, s).

実施例 9 6

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (919mg, 2.5mmol) およびフェニル イソシアネート (0.298ml, 2.75mmol) を用い、実施例 1 0 と同様の手法により、淡褐色結晶として表記化合物 (1.126g, 2.3mmol, 92.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.45(2H, s), 6.53(1H, dd, $J=1.6, 5.2\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=6.0, 7.2\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27(2H, dd, $J=7.2, 7.6\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.42-7.47(4H, m), 7.54(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60(2H, dd, $J=1.2, 8.8\text{Hz}$), 7.70(1H, s), 8.71(1H, dd, $J=1.6, 5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.88(1H, brs), 9.02(1H, brs).

実施例 9 7

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア (1.43g, 2.5mmol) をトリフルオロ酢酸 (10ml)、チオアニソール (1.17ml, 10mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、65℃にて19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) と酢酸エチル (50ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥した。ろ液の有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色結晶状の残渣を得た。これと先の結晶をあわせて酢酸エチル (40ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、60℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (862mg, 1.8mmol, 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.22-7.25(3H, m), 7.43(1H, s), 7.48-7.68(5H, m), 8.16(1H, s), 8.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.67(1H, s), 9.36(1H, s), 9.55(1H, s).

実施例 9 8

ソジウム 4-(4-(アニリノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-シアノ-7-キノリノレート

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア (1.126g, 2.31mmol) から、実施例 8 7 と同様の手法により、黄色結晶として表記化合物 (811mg, 1.94mmol, 83.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 6.26(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.96(1H, m), 7.18-7.29(5H, m), 7.45(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.50-8.51(2H, m), 8.74(1H, s), 8.86(1H, s).

実施例 99

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア

実施例 10 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリンとフェニル イソシアネートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.42-4.45(2H, m), 6.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.00(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.15-7.19(1H, m), 7.31(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.28(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.72(1H, brs), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s), 9.15(1H, brs).

実施例 100

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 10 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリンと4-フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.42-4.45(2H, m), 6.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.12-7.18(3H, m), 7.42(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.46-7.51(2H, m), 7.65(1H, s), 8.25(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.71(1H, brs), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77(1H, s), 9.18(1H, brs).

実施例 101

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例 101-A)

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例 101-B)

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物混合物 (77.5mg, 0.157mmol, 71.4%) を白色結晶として得た。

上記化合物 (実施例 101-A) と (実施例 101-B) の混合物

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.53(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.99-7.62(6H, m), 7.82(2/5H, s), 7.91(3/5H, s), 8.08(3/5H, s), 8.13(2/5H, s), 8.59-8.79(5H, m), 12.26(3/5H, s), 12.29(2/5H, s).

実施例 102

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (104.2mg, 0.204mmol, 93.0%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.81(2H, s), 7.22(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.58(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 8.53(1H, s), 8.71-8.76(3H, m), 10.41(1H, s), 10.50(1H, s).

実施例 103

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシ

シエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (101mg, 0.197mmol, 89.9%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37(3H, s), 3.76-3.39(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.91(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.71-8.77(3H, m), 8.81(1H, s), 11.53(1H, s).

実施例 104

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - オキソ 2, 3 - ジヒドロ 1, 3 - ベンゾオキサゾール 6 - イル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (111mg, 0.217mmol, 98.8%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63(4H, m), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 8.76(1H, s), 8.82(1H, s), 11.46(1H, s).

実施例 105

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - オキソ 2, 3 - ジヒドロ 1 H - 5 - インドリル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノー 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (69mg, 0.135mmol, 61.7%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.45(2H, s), 3.76-3.79(2H, s), 4.49-4.43(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.17(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.49(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 8.75(1H, s), 10.23(1H, s).

実施例 106

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノー 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (64mg, 0.135mmol, 54.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97(2H, t, J=6.0Hz), 3.63(2H, m), 4.34(2H, t, J=6.0Hz), 4.63(1H, t, J=5.2Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.47(2H, m), 7.57-7.60(3H, m), 8.70-8.75(3H, m), 8.82(1H, s).

実施例 107

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (3 - (メチルスルファニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノー 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (37mg, 0.074mmol, 29.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08-2.12(5H, m), 2.69(2H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, t, J=6.0Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.57-7.60(3H, m), 8.71-8.76(3H, m), 8.82(1H, s).

実施例 108

N - (4 - (6 - シアノー 7 - (3 - メチルスルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノー 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.131mmol, 52.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.27(2H, m), 3.04(3H, s), 3.21-3.37(2H, m), 4.41(2H, t, 50

J=6.4Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.57-7.61(3H, m), 8.71-8.73(2H, m), 8.77(1H, s), 8.82(1H, s).

実施例 109

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (11.2mg, 0.021mmol, 8.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.93(2H, m), 2.03(2H, t, J=6.0Hz), 2.19(2H, t, J=8.0Hz), 3.37-3.42(4H, m), 4.27(2H, t, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.55(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 8.70-8.73(2H, m), 8.75(1H, s), 8.82(1H, s).

実施例 110

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2-イソインドリル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (436mg, 1.00mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (416mg, 0.692mmol, 69.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17(2H, d, J=5.6Hz), 3.84(2H, t, J=6.4Hz), 4.32(2H, t, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=9.2Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.52(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.78-7.84(4H, m), 8.69-8.73(3H, m), 8.82(1H, s).

実施例 111

N-(3-(6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリル)オキシプロピル)メタンスルホンアミド

ソジウム 6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (114mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.129mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.02(2H, t, J=6.4Hz), 2.91(3H, s), 3.20(2H, q, J=6.4Hz), 4.34(2H, t, J=6.4Hz), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.38(4H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.61(1H, s), 8.24(1H, t, J=9.2Hz), 8.62(1H, d, J=2.0Hz), 8.74(1H, s), 8.75(1H, s), 9.09(1H, s).

実施例 112

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (360mg, 0.762mmol) をジメチルスルホキシド (4.5ml) に溶解させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え、80℃にて60分間攪拌下に加熱した。反応液を氷水浴冷却し、2 N 塩酸 (3.75ml) を加えて中和し、さらに水 (21ml) で希釈して析出した粗結晶をろ取した。これをエタノール (20ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取後減圧乾燥し、表記化合物 (214mg, 0.436mmol, 57.3%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.38-4.41(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.6Hz), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.46(2H, m), 7.54(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s), 7.82(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 8.75(1H, s), 8.78(1H, s), 8.83(1H, s).

実施例 113

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

10

20

30

40

50

実施例 1 2 で得られた N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア (409mg, 0.886mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (181mg, 0.377mmol, 42.6%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.39-4.42(2H, m), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(1H, br s), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, d, J=3.2Hz), 7.55(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s), 7.82(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 9.10(1H, s).

実施例 1 1 4

4-4- ((アニリノカルボニル) アミノ) -3-フルオロフェノキシ-7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

10

実施例 9 9 で得られた N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' -フェニルウレア (106mg, 0.224mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (21mg, 0.043mmol, 19.1%) を褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.39-4.42(2H, m), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 6.98(1H, t, J=7.6Hz), 7.13(1H, d, J=8.4Hz), 7.29(2H, t, J=7.6Hz), 7.39(1H, d, J=2.4, 12.0Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, s), 7.82(2H, brs), 8.25(1H, m), 8.63(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.06(1H, s).

実施例 1 1 5

4- (4- ((4-フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

20

実施例 3 9 で得られた N- (4- (6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア (391mg, 0.913mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (201mg, 0.450mmol, 49.2%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.51(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.75(1H, s), 7.87(1H, s), 8.68-8.70(2H, m), 8.85(1H, s), 8.95(1H, s).

実施例 1 1 6

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

30

実施例 2 3 で得られた N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' -シクロプロピルウレア (150mg, 0.358mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (71mg, 0.163mmol, 45.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.44(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 2.43-2.48(1H, m), 3.36(3H, s), 3.80-3.83(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.43-6.46(2H, m), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.67(3H, m), 7.81(1H, s), 7.83(1H, s), 8.46(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, s).

実施例 1 1 7

N-4- ((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ) フェニル-N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

40

実施例 3 6 と同様の手法により、4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノ-7-メトキシキノリン (291mg, 1.0mmol) と 2-フェノキシカルバモイルアミノ-1, 3-チアゾール (264mg, 1.2mmol) から表記化合物 (390mg, 0.934mmol, 93.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(1H, br), 7.27(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, d, J=3.2Hz), 7.59(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 9.12(1H, s).

実施例 1 1 8

7-メトキシ-4- (4- ((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル) アミ

50

ノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 7 で得られた N - 4 - ((6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア (354mg, 0.848mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (195mg, 0.448mmol, 52.8%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.10(1H, br), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=3.6z), 7.50(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.67(1H, s), 9.45(1H, s).

実施例 1 1 9

4 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド 10

実施例 6 1 で得られた N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (118mg, 0.254mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (36mg, 0.448mmol, 29.4%) を淡桃色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(1H, m), 7.12(1H, m), 7.33(1H, m), 7.39(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51(1H, s), 7.73(1H, s), 7.84(1H, s), 8.11(1H, m), 8.25(1H, t, J=9.2Hz), 8.65(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.99(1H, s), 9.06(1H, s).

実施例 1 2 0

N - 4 - ((6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - シクロプロピルウレア 20

実施例 3 6 と同様の手法により、4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン (381mg, 1.308mmol) から表記化合物 (293mg, 0.783mmol, 59.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.44(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.53-2.58(1H, m), 4.07(3H, m), 6.44(1H, d, J=2.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.6Hz), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, s), 8.48(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.6Hz), 8.77(1H, s).

実施例 1 2 1

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド 30

実施例 1 2 0 で得られた N - 4 - ((6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル - N' - シクロプロピルウレア (279mg, 0.745mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (79mg, 0.201mmol, 26.9%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.43(2H, m), 0.62-0.64(2H, m), 2.42-2.45(1H, m), 4.02(3H, s), 6.42-6.44(2H, m), 7.16(2H, d, J=8.0Hz), 7.49(1H, s), 7.53(2H, d, J=8.0Hz), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.45(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.67(1H, s).

実施例 1 2 2

N - (4 - (5 , 6 - ジメチル - 4 - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン をトルエン (16mg) (0.8ml) 、アセトニトリル (0.5ml) にリフラックス下で溶解させた後、4 - フルオロフェニル イソシアネート (7.9 μM) を加えた。1時間攪拌して室温にもどして反応系を濃縮して残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させ濾取した。結晶をジエチルエーテルに洗浄し、表記化合物 (5mg) を得た。

MS m/z 392(M+H)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 7.00-7.16(4H, m), 7.38-7.50(4H, m), 8.10(1H, s), 8.50(2H, s), 11.75(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 2 - 1

4 - (ニトロフェノキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジ 50

ン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285-2292に記載された 4-クロロ-5, 6-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン (88mg) にパラ-ニトロフェノール (121mg)、炭酸カリウム (133mg) ジメチルホルムアミド (1ml) を加え 135-140℃ にて 72 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (90mg) を得た。

MS m/z 285(M+H)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.28(3H, s), 2.32(3H, s), 7.50(2H, d, J=9.5Hz), 8.20(1H, s), 8.30(2H, d, J=9.5Hz), 11.98(1H, s)

10

製造例 1 2 2-2

4-(アミノフェノキシ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4-(ニトロフェノキシ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン (80mg) に鉄粉 (0.1g)、塩化アンモニウム (0.2g)、エタノール (4ml)、水 (1ml) を加え 75-82℃ にて 1.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン (3ml)、酢酸エチル (3ml) を加えセライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (22mg) を得た。

MS m/z 255(M+H)

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 4.90-5.00(2H, m), 6.52-6.88(4H, m), 8.06(1H, s), 11.66(1H, s)

実施例 1 2 3

4-(4-(3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン-3-イル)フェニルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-アミノフェニル)メチルアミノフェニルオキシ)キノリン (40mg, 0.0996mmol) をジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (19mg, 0.1196mmol) を加え、70℃ で 8 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液をテトラヒドロフランで希釈し、これに水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラム (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、ヘキサン-ジエチルエーテルで再結晶し、無色結晶として標題化合物 (3mg, 0.007mmol, 7.05%) を得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 4.06(6H, s), 4.89(2H, s), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 6.77(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(1H, brs), 7.03(1H, t, J=7.6Hz), 7.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(3H, m, covered by CDCl₃), 7.44(1H, s), 7.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, s), 8.52(1H, d, J=5.2Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 3-1

6, 7-ジメトキシ-4-(4-2-ニトロフェニルメチルイミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェニルオキシ)キノリン (500mg, 1.6873mmol) をテトラヒドロフラン (64ml) に溶解し、2-ニトロベンズアルデヒド (320mg, 2.1091mmol), 酢酸 (0.58ml) を加えた後、ソジウム トリアセトキシボロヒドリド (720mg, 3.3746mmol) を加え、室温で 11 時間 30 分攪拌した。水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄し、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (453mg) を得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 4.06(6H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.25(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, s), 7.57(1H, s), 7.65(1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 8.10(1H, d, J=8.0Hz), 8.33(1H, d, J=7.6Hz), 8.51(1H, d, J=5.2Hz), 9.01(1H, s).

製造例 1 2 3-2

50

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルイミノ)フェニルオキシ)キノリン (200mg, 0.4657mmol) にテトラヒドロフラン (2ml), エタノール (2ml), クロホルム (1ml) を加えて加熱し完全に溶解させ、ソジウムボロヒドリド (35mg, 0.9314mmol) を加え、1時間30分加熱還流した。室温まで冷却水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (151mg, 0.3500mmol, 75.15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 4.04(6H, s), 4.46(1H, brs), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 7.47(1H, dd, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.62(1H, dd, $J=7.2, 7.6\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.45(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 1 2 3-3

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-アミノフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン (150mg, 0.35mmol) をエタノール (2.8ml), 水 (0.7ml) に溶解し、鉄粉 (78mg, 1.4mmol), 塩化アンモニウム (150mg, 2.8mmol) を加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却後テトラヒドロフラン, 水で反応液を希釈し、不要物を濾去した。濾液を減圧留去後、した。残さをシリカゲルカラム (酢酸エチル系) で精製し、得られたアモルファスをヘキサン、酢酸エチルで固化させ、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、乳白色結晶として標題化合物 (80mg, 0.1993mmol, 56.93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 3.78(1H, brs), 4.05(3H, s), 4.06(3H, s), 4.15(2H, brs), 4.26(2H, s), 6.44(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.74-6.81(4H, m), 7.06(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16-7.22(2H, m), 7.42(1H, s), 7.60(1H, s), 8.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 1 2 4

N-(4-(2-フェニルピリジン-4-イル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(2-フェニルピリジン-4-イル)オキシアニリン (110mg, 0.42mmol) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.56ml, 4.9mmol) を加え0.5時間攪拌した。反応溶液にn-ヘキサン (20ml) 加え減圧下に溶媒を一部留去し、析出してきた固体を濾取し、目的物 (98mg) を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 6.81(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, J=2.4\text{Hz}$), 7.10-7.20(4H, m), 7.42-7.52(6H, m), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.74(1H, s), 8.80(1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 4-1

4-(2-フェニルピリジン-4-イル)オキシアニリン

4-クロロ-2-フェニルピリジン 1.0g (5.5mmol), パラニトロフェノール (1.68g, 12mmol), ヒューニツヒ塩基 (ジイソプロピルエチルアミン) 5ml, 1-メチルピロリドン (10ml) を160℃で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついで有機層を水で5回洗浄した。溶媒を減圧下留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-2-フェニルピリジンを淡黄固体として490mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 7.08-7.14(1H, m), 7.40-7.53(5H, m), 7.74(1H, s), 8.07-8.13(2H, m), 8.34(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.68(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, J=1.2\text{Hz}$).

4-(4-ニトロフェノキシ)-2-フェニルピリジン (490mg), 鉄粉 (1g), 塩化アンモニウム (2g), エタノール (10ml), ジメチルホルムアミド (10ml), 水 (5ml) を1

00℃にて10分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で5回洗浄した後溶媒を減圧留去して4-(2-フェニルピリジン-4-イル)オキシアニリン(460mg)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.12-5.16(2H, m), 6.65(2H, d, J=8.8Hz), 6.74(1H, dd, J=5.6Hz, J=2.4Hz), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.40-7.52(3H, m), 7.98(2H, d, J=8.0Hz), 8.48(1H, d, J=5.6Hz).

実施例 1 2 5

N-(4-(3-フェニルピリジン-4-イル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(3-フェニルピリジン-4-イル)オキシアニリン(84mg、0.32mM)を酢酸エチル(10ml)に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート(0.54ml、4.7mM)を加え40分間攪拌した。反応溶液にNHタイプシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNHタイプシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(クロロホルム:メタノール=10:1)を行った。得られた残さに酢酸エチルとn-ヘキサンを加え溶媒を減圧留去し目的物(82mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.69(1H, dd, J=5.6Hz, J=1.6Hz), 7.06-7.15(4H, m), 7.37-7.54(7H, m), 7.64(2H, d, J=7.6Hz), 8.38(1H, dd, J=5.6Hz, J=1.6Hz), 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 8.70(1H, s), 8.75(1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 5-1

4-(3-フェニルピリジン-4-イル)オキシアニリン

4-クロロ3-フェニルピリジン(200mg、1.06mM)、パラニトロフェノール440mg(3.18mM)ヒューニツヒ塩基(isoPr₂EtN、ジイソプロピルエチルアミン)(1ml)、1-メチルピロリドン(2ml)を160℃で2時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)にて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジンを淡黄油状物として(150mg)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.98(1H, d, J=5.6Hz), 7.12(2H, d, J=9.2Hz), 7.37-7.48(3H, m), 7.50-7.56(2H, m), 8.24(2H, d, J=9.3Hz), 8.55(1H, d, J=5.6Hz), 8.71(1H, s).

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン(150mg)、鉄粉(300mg)、塩化アンモニウム(600mg)、エタノール(5ml)、ジメチルホルムアミド(5ml)、水(2.5ml)を100℃にて15分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で5回洗浄した後溶媒を減圧留去して、4-(3-フェニルピリジン-4-イル)オキシアニリン(84mg)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.65-6.74(3H, m), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.50(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, dd, J=5.6Hz, J=0.8Hz), 8.54(1H, s).

実施例 1 2 6

N-(3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシプロピル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6,7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ)キノリン150mg(0.57mM)と酢酸エチル(20ml)を室温で攪拌下、4-フルオロフェニル イソシアネート(0.078ml、0.68mM)を加えさらに15分間攪拌した。析出した固体を濾取し目的物(92mg)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03(2H, tt, J=6.0Hz, J=6.0Hz), 3.36(2H, t, J=6.0Hz), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.27(2H, t, J=6.0Hz), 6.29(1H, t, J=6.0Hz), 6.88(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.07(2H, m), 7.31(1H, s), 7.34-7.41(3H, m), 8.47(1H, s), 8.51(1H, d, J=5.2Hz).

原料・中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 2 6-1

6,7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン (4.0g、19.5mM)、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (5.8g、21.5mM)、炭酸カリウム (5.4g、39mM)、DMFジメチルホルムアミド (20ml) を60℃で1.5時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え抽出した。しばらく放置した後析出した固体を濾取しN-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)フタルイミド (1.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.22(2H, tt, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 3.86(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.29(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.27(1H, s), 7.31(1H, s), 7.77-7.84(4H, m), 8.49(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)フタルイミド (600mg、1.53mM)、ヒドラジン1水和物 (300mg、6.12mM)、エタノール (5ml)、メタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) を還流下2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリアルNHタイプ シリカゲル、クロロホルム; メタノール=20:1) で精製し、目的物 (150mg) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.93(2H, tt, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$), 2.77(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 4.29(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.34(1H, s), 8.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 1 2 7

N-(4-(6-シアノ-7-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 ((222mg) と炭酸カリウム (162mg)、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド (86mg) をジメチルホルムアミド (1.7ml) に懸濁し、70-80℃にて終夜攪拌した後、水を加えテトラヒドロフラン、酢酸エチル混合溶媒にて抽出、減圧濃縮して残査をNHシリカ (富士シリシア化学) にて精製した。得られた固体をエーテルにて洗い、乾燥して表題化合物 (10mg) を得た。

MS Spectrum: 544(M+1)

$^1\text{H-NMR Spectrum:}(\text{DMSO}-d_6) 1.30-2.70(12\text{H}, \text{m}), 4.17(2\text{H}, \text{d}, J=6.7\text{Hz}), 6.61(1\text{H}, \text{d}, J=5.0\text{Hz}), 7.06-7.18(3\text{H}, \text{m}), 7.36-7.50(3\text{H}, \text{m}), 7.60(1\text{H}, \text{s}), 8.20-8.28(1\text{H}, \text{m}), 8.63(1\text{H}, \text{s}), 8.74(1\text{H}, \text{d}, J=5.0\text{Hz}), 8.75(1\text{H}, \text{s}), 9.10(1\text{H}, \text{s})$

実施例 1 2 8

N-(3-(5, 6-ジメチル-4-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-アミノ-(3-アミノフェノキシ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン (27mg) をトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフラックス下で溶解させた後、4-フルオロフェニル イソシアネート (13.3 μM) を加えた。1時間攪拌して室温にもどし析出した結晶を濾取し、表題化合物 (26mg) を得た。

MS(ESI)m/z 392(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.31(3H, s), 2.46-2.50(3H, m), 6.78-7.48(8H, m), 8.14(1H, s), 8.52(1H, s), 8.82(1H, s), 11.79(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 8-1

4-(3-ニトロフェノキシ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No12, 2285-2292に記載された4-クロロ-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン (177mg) に3-nitrophenol 3-ニトロフェノール (243mg)、炭酸カリウム (268mg) ジメチルホルムアミド (2ml) を加え120-130℃にて72時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (130mg) を得た。

MS(ESI)m/z 285(M+1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.46-2.50(3H, m), 7.70-8.18(5H, m), 11.89(1H, s)

製造例 1 2 8 - 2

4 - (3 - アミノフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4 - (3 - ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン (110mg) に鉄粉 (0.12g)、塩化アンモニウム (0.24g)、エタノール (5ml)、水 (1ml) を加え 80-90℃ にて 3 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン (3ml)、酢酸エチル (3ml) を加えセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて分液抽出して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (37mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 5.15-5.24(2H, m), 6.28(1H, d, J=8.1Hz), 6.32(1H, s), 6.40(1H, d, J=8.1Hz), 7.01(1H, t, J=8.1Hz), 8.12(1H, s), 11.72(1H, s).

実施例 1 2 9

N - 6 - ((6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ) - 3 - ピリジル - N' - フェニルウレア

6 - ((6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ) - 3 - ピリジルアミン (59.5mg, 200mmol) 及びフェニル イソシアネート (26.2mg, 220mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (1ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表題化合物 (68mg, 163mmol, 82%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 6.96-7.02(1H, m), 7.26-7.32(3H, m), 7.40(1H, s), 7.41(1H, s), 7.47(2H, d, J=8.4Hz), 8.14(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.35(1H, d, J=2.8Hz), 8.55(1H, d, J=5.2Hz), 8.89(1H, s), 8.99(1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 9 - 1

6, 7 - ジメトキシ - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ) キノリン

6, 7 - ジメトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリン (4.10g, 20.0mmol)、2 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン (4.46g, 22.0mmol) 及び炭酸カリウム (5.53g, 40.0mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (20ml) 中、70℃ にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不要物を濾別後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表題化合物 (2.23g, 6.81mmol, 34%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.95(3H, s), 4.06(3H, s), 7.07(1H, d, J=5.2Hz), 7.16(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, s), 8.60(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 9.08(1H, d, J=2.8Hz).

製造例 1 2 9 - 2

6 - ((6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ) - 3 - ピリジンアミン

6, 7 - ジメトキシ - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ) キノリン (654mg, 2.00mmol)、鉄粉 (559mg, 10.0mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07g, 20.0mmol) をエタノール (20ml) - 水 (5ml) 中、80℃ にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表題化合物 (380mg, 1.28mmol, 64%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.73(2H, s), 4.02(3H, s), 4.04(3H, s), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.18(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.41(1H, s), 7.53(1H, s), 7.85(1H, d, J=2.8Hz), 8.54(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 1 3 0

N-6-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 1 2 9 と同様の手法により、4-フルオロフェニル イソシアネート (30.1mg, 220 mmol) から表記化合物 (67mg, 154mmol, 77%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.89(3H, s), 3.95(3H, s), 6.79(1H, d, J=5.0Hz), 7.11-7.16(2H, m), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.39(1H, s), 7.41(1H, s), 7.45-7.51(2H, m), 8.13(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.34(1H, d, J=2.6Hz), 8.55(1H, d, J=5.0Hz), 8.93(1H, s), 8.99(1H, s). 10

実施例 1 3 1

N-6-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 2 9 で得られた 6-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジンアミン (89.1mg, 300mmol) 及びフェニル N-(2-チアゾリル)カーバメート (79.3mg, 360mmol) をジメチル スルフォキシド (1ml) 中、85℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (88mg, 208mmol, 69%) を無色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.89(3H, s), 3.95(3H, s), 6.81(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(1H, d, J=3.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.40(2H, m), 7.42(1H, s), 8.18(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.37(1H, d, J=2.8Hz), 8.56(1H, d, J=5.2Hz), 9.30(1H, s).

実施例 1 3 2

4-(5-(アミノカルボニル)アミノ)-2-ピリジルオキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 9 と同様の手法により、4-(5-アミノ-2-ピリジル)オキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (55.0mg, 177mmol) から表記化合物 (59mg, 137mmol, 78%) を無色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.04(3H, s), 6.86(1H, d, J=5.2Hz), 6.96-7.02(1H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.47(2H, d, J=7.6Hz), 7.54(1H, s), 7.74(1H, s), 7.86(1H, s), 8.15(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.36(1H, d, J=2.8Hz), 8.55(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.2Hz), 8.90(1H, s), 9.01(1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 3 2-1

7-メトキシ-4-(5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 9 と同様の手法により、W098/13350に記載の7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキサミドの加水分解により誘導される7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (1.09g, 5.00mmol) から表記化合物 (93.0mg, 273mmol, 5%) を黄色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 4.15(3H, s), 5.92(1H, s), 7.21(1H, d, J=5.2Hz), 7.35(1H, d, J=9.2Hz), 7.63(1H, s), 7.79(1H, s), 8.62(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.94(1H, d, J=5.2Hz), 8.96(1H, s), 9.02(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 1 3 2-2

4-(5-アミノ-2-ピリジル)オキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-4-(5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド (93.0mg, 273mmol)、鉄粉 (76.0mg, 1.36mmol) 及び塩化アンモニウム (146mg, 2.73mmol) をエタノール (4ml) - 水 (1ml) 中、80℃にて20分間加熱攪拌した。反応終了後、 50

反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：メタノール＝20：1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（61.0mg, 197mmol, 72%）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.03(3H, s), 6.60(1H, d, J=5.4Hz), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.50(1H, s), 7.68(1H, d, J=2.6Hz), 7.73(1H, s), 7.86(1H, s), 8.61(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.4Hz).

実施例 1 3 3

N-（4-（6-シアノ-7-（（3-メチルスルホニル）プロポキシ）-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-（4-〔4-フルオロアニリノカルボニル〕アミノ-3-フルオロフェノキシ）キノリン-7-オールナトリウム塩（100mg）から表題化合物を 67mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.24-2.32(2H, m), 3.05(3H, s), 3.30-3.35(2H, m), 4.42(2H, t, J=6Hz), 6.63(1H, d, J=5.6Hz), 7.11-7.15(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.0Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.63(1H, s), 8.21-8.26(1H, m), 8.64(1H, br), 8.75(1H, d, J=5.6Hz), 8.77(1H, s), 9.10(1H, br).

実施例 1 3 4

N-（4-（6-シアノ-7-（（3-メチルチオ）プロポキシ）-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-（4-〔4-フルオロアニリノカルボニル〕アミノ-3-フルオロフェノキシ）キノリン-7-オールナトリウム塩（100mg）から表題化合物を 30mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.09(3H, s), 2.06-2.14(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.2Hz), 4.37(2H, t, J=6Hz), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.39(1H, dd, J=2.8Hz, J=7.6Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.60(1H, s), 8.21-8.26(1H, m), 8.65(1H, br), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s), 9.12(1H, brd, J=3.2Hz).

実施例 1 3 5

N-（4-（6-シアノ-7-（3-（エトキシカルボニル）-プロポキシ）-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-（4-〔4-フルオロアニリノカルボニル〕アミノ-3-フルオロフェノキシ）キノリン-7-オールナトリウム塩（1.0g）から表題化合物を 850mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 2.05-2.13(2H, m), 2.53(2H, t, J=7.2Hz), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.31(2H, t, J=6.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8Hz, J=7.6Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.60(1H, s), 8.22-8.27(1H, m), 8.64(1H, br), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 9.10(1H, br).

実施例 1 3 6

N-（4-（6-シアノ-7-（3-カルボキシプロポキシ）-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア

N-（4-（6-シアノ-7-（3-（エトキシカルボニル）プロポキシ）-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア（800mg）をメタノール（45ml）に溶解し、2N NaOH 水（15ml）を加えて 40 分間 80℃ で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、1N HCl で中和して析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗し、乾燥して表題化合物を 230mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01-2.08(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 4.30(2H, t, J=6.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.39(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.0Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.59(1H, s), 8.21-8.26(1H, m), 8.66(1H, br), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 9.12(1H, br).

10

20

30

40

50

実施例 1 3 7

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、氷冷攪拌下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (44 mg) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (35 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に、シクロプロピルアミン (16 μ l) を加えて 18 時間室温で攪拌した。反応終了後、反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた固体をエーテル、少量の酢酸エチルで洗い表題化合物を 38 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.34-0.38(2H, m), 0.54-0.59(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.25(2H, t, J=7.2Hz), 2.56-2.63(1H, m), 4.27(2H, t, J=6.4Hz), 6.60(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.39(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.0Hz), 7.44-7.49(2H, m), 7.59(1H, s), 7.95(1H, brd, J=3.6Hz), 8.21-8.25(1H, m), 8.67(1H, br), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 9.15(1H, br).

実施例 1 3 8

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ピペリジノ)カルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) から実施例 1 3 7 と同様の操作により標題化合物を 33 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.38-1.60(6H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.53(2H, t, J=7.2Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.31(2H, t, J=6.0Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.0Hz), 7.43-7.49(2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.70(1H, br), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 9.17(1H, br).

実施例 1 3 9

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジメチルアミノ)スルホニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 35 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.19-2.27(2H, m), 2.80(6H, s), 3.26-3.31(2H, m), 4.41(2H, t, J=6.4Hz), 6.63(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8Hz, J=7.6Hz), 7.44-7.49(2H, m), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.68(1H, br), 8.75(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 9.15(1H, br).

実施例 1 4 0

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(シクロプロピルアミノ)スルホニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩 (100 mg) から表題化合物を 31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.51-0.63(4H, m), 2.17-2.25(2H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.26-3.33(2H, m), 4.42(2H, t, J=6.0Hz), 6.63(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.0Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.56(1H, brd, J=2.8Hz), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63-8.66(1H, m), 8.75(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 9.11-9.13(1H, m).

実施例 1 4 1

N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-エンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (6.93g) と 2-アミノチアゾール (2.75g) とをジメチルホルムアミド (70ml) に溶解し、ここにジイソプロピルエチルアミン (4.8ml) を加えて、90℃で2時間加熱攪拌した。放冷後に水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して5.53g (収率79%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.46(2H, s), 6.63(1H, d, J=5.2Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.33-7.48(5H, m), 7.54(2H, d, J=6.8Hz), 7.72(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.73-8.78(2H, m)

中間体は以下のように合成した。

10

製造例 1 4 1-1

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート

製造例 8 で合成した 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン (9.45g) をジメチルホルムアミド (70ml) とピリジン (5.9ml) に溶解し窒素気流下で0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル (3.4ml) を加え、終夜で2時間攪拌した。この反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフラン及びトルエン中でトリチュレイションして6.93g (収率56%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 5.36(2H, s), 6.53(1H, d, J=5.3), 6.98-7.05(2H, m), 7.17-7.47(9H, m), 7.51-7.58(3H, m), 8.67-8.71(2H, m)

20

実施例 1 4 2

N-[4-(6-シアノ-7-[3-(モルフォリン-4-イル)プロポキシ]-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア (150mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、炭酸カリウム (150mg), 1-クロロ-3-(モルホリン-4-イル)プロパン (70mg) を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (20mg) を得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.94-2.04(2H, m), 2.34-2.52(6H, m), 3.54-3.61(4H, m), 4.34(2H, t, J=6.2Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.73-8.76(2H, m)

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 2-1

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 1 4 1 で合成した N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア (5.53g) を TFA (55ml) に溶解し、ここにチオアニソール (5.5ml) を加えて70℃で6時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物3.63g (収率80%) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.50(1H, d, J=5.6Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.35-7.45(3H, m), 8.19-8.27(1H, m), 8.61-8.66(2H, m)

実施例 1 4 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 1 4 2 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア (150mg) をジメチルホ

50

ルムアミド (2.5ml) に溶解し、炭酸カリウム (150mg), 1-クロロ-3-(ジエチルアミノ)プロパン (80mg) を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (10mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.0Hz), 1.85-1.96(2H, m), 2.40-2.65(6H, m), 4.32(2H, t, J=6.0Hz), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.59(1H, s), 8.20-8.24(1H, m), 8.73-8.77(2H, m)

実施例 1 4 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレア 10

製造例 1 0 で合成した 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (100mg) とフェニル N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)カーバメート (81mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.88ml) を加えて 100℃で2時間加熱攪拌した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (102mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.44(2H, m), 5.95(1H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.26(2H, d, J=9.2Hz), 7.58-7.64(3H, m), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.04(1H, brs).

中間体は以下の方法で合成した。

20

製造例 1 4 4-1

N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)カーバメート

アルドリッチ社より購入した 5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (1g) をテトラヒドロフラン (40ml) とピリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0℃に冷却した後にクロロ炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、1.5時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さを酢酸エチルと n-ヘキサンから結晶化して表記化合物 (450mg、収率 20%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.27(3H, s), 6.03(1H, s), 7.16-7.30(3H, m), 7.37-7.44(2H, m), 7.81(1H, brs)

30

実施例 1 4 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレア

製造例 1 0 で合成した 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (100mg) とフェニル N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)カーバメート (72mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.51ml) を加えて 2 時間加熱還流した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (120mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.36(3H, s), 3.37(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.37-4.43(2H, m), 6.50-6.54(2H, m), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63(3H, m), 8.72(1H, d, J=5.6Hz), 8.76(1H, s), 8.99(1H, brs), 9.51(1H, brs)

40

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 5-1

N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)カーバメート

アルドリッチ社より購入した 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (1.00g) をテトラヒドロフラン (20ml) とピリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0℃に冷却した後にクロロ炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、2時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さをジエチルエーテルと n-ヘキサンでトリチュレーションして表記化合物 (1.54g) (収率 68%) を得た。

50

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.42(3H, s), 6.56(1H, s), 7.15-7.30(3H, m), 7.36-7.43(2H, m), 8.18(1H, brs)

実施例 1 4 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリル)ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (65mg) から表記化合物 (64mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38-2.45(2H, m), 2.81-2.90(2H, m), 3.36(3H, s), 3.75-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.2), 6.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.30(1H, brs), 7.36-7.42(1H, m), 7.63(1H, s), 8.23-8.29(1H, m), 8.60(1H, brs), 8.73-8.76(2H, m), 8.92-8.94(1H, m), 9.97(1H, brs) 10

実施例 1 4 7

4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 3 7 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-フェニル)-N'-フェニルウレア (100mg) をジメチルスルホキサイド (3ml) に 80℃ で溶解し、ここに 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液 1 N 塩酸で中和の後解析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 (60mg) を得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.56(1H, d, J=6.0Hz), 6.96(1H, t, J=7.6Hz), 7.22-7.30(4H, m), 7.45(2H, d, J=7.6Hz), 7.52(1H, s), 7.59-7.62(2H, m), 7.76(1H, brs), 7.87(1H, brs), 8.69-8.73(2H, m), 8.76(1H, brs), 8.90(1H, brs)

実施例 1 4 8

4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 6 5. で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア (95mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (54mg) を得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.75-3.81(2H, m), 4.37-4.47(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.2), 6.96(1H, t, J=7.6), 7.21-7.30(4H, m), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, brs), 7.82(1H, brs), 8.65(1H, d, J=5.2), 8.77-8.79(2H, m), 8.91(1H, brs)

実施例 1 4 9

4-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 6 6 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (100mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (35mg) を得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.39-4.42(2H, m), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.03-7.17(2H, m), 7.28-7.43(2H, m), 7.56(1H, s), 7.81(2H, brs), 8.08-8.16(1H, m), 8.28-8.29(1H, m), 8.67(1H, d, J=5.2), 8.76(1H, s), 9.00-9.09(2H, m)

実施例 1 5 0

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 0 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(2-エトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (58mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (25mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.39-4.42(2H, m), 6.56(50

^1H , d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.56(1H, s), 7.82(2H, brs), 8.19-8.26(1H, m), 8.64-8.69(2H, m), 8.76(1H, s), 9.13-9.15(1H, m)

実施例 1 5 1

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 2 5 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア (100mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (18mg) を得た。

^1H -NMR Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.34(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.39-4.42(2H, m), 6.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.12-7.19(2H, m), 7.39(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.41-7.46(1H, m), 7.57(1H, s), 7.82(1H, brs), 8.21-8.25(1H, m), 8.68(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s), 9.06(1H, brs)

実施例 1 5 2

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 と同様の方法で 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (50mg) から表記化合物 (25mg) を得た。

^1H -NMR Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.55(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.09-7.18(3H, m), 7.35-7.41(1H, m), 7.43-7.49(2H, m), 7.51(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.18-8.26(1H, m), 8.61-8.68(3H, m), 9.09-9.12(1H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 1 5 2-1

7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド

製造例 2 4 に記載の 7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル (2g) にグリセロール (20ml) と KOH 水酸化カリウム (3.0g) を加えて、160℃で3時間加熱攪拌し、水 (40ml) を加えて80℃でさらに30分間加熱した。放冷後 2 N 塩酸で酸性とし、析出した不要物を濾取し、これを水で洗浄した後に減圧乾燥して表記化合物 (1.6g) を得た。

^1H -NMR Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.87(3H, s), 6.14(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.04(1H, s), 7.98(1H, d, $J=6.0$), 8.40(1H, s)

製造例 1 5 2-2

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニル クロリド

7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド (2.0g) に塩化チオニル (10ml) と少量の DMF ジメチルホルムアミドを加えて、2時間加熱還流した。減圧濃縮後にトルエンで2回共沸して表記化合物 (2.7g) を得た。

^1H -NMR Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.20(3H, s), 7.80-7.90(1H, m), 8.41(1H, s), 8.90-9.00(2H, m)

製造例 1 5 2-3

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド

7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニル クロリド (2.7g) をテトラヒドロフラン (150ml) に溶解し、0℃に冷却した。ここに30%アンモニア水 (5ml) を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (1.35g) を得た。

^1H -NMR Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.03(3H, s), 7.56-7.66(2H, m), 7.79(1H, brs), 7.88(1H, brs), 8.46-8.49(1H, m), 8.78-8.82(1H, m)

製造例 1 5 2-4

6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド (1.23g) から表記化合物 (1.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.96(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.25-7.30(1H, m), 7.57(1H, s), 7.61-7.66(1H, m), 7.74(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.25-8.32(1H, m), 8.49(1H, s), 8.80(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 1 5 2 - 5

6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フロオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 1 0 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.08g) から表記化合物 (540mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 4.01(3H, s), 5.19-4.23(2H, m), 6.44(1H, d, $J=5.2$), 6.83-6.89(2H, m), 7.05-7.10(1H, m), 7.47(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.60-8.66(2H, m) 10

実施例 1 5 3

1-(2-クロロ-4-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-7-H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7-H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 40 mg (0.0601 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) を 0.5 ml (8.3 当量) 滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して水 3 ml を加え、3 時間放置して、析出している結晶を濾取して水、及びエーテル-ヘキサン = 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 22 mg を得た。 20

MS Spectrum(ESI): 535(M+1),

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum:(DMSO-d_6) 0.40-0.54(2H, m), 0.70-0.80(2H, m), 1.06(6H, t, $J=7.8\text{Hz}$) 2.55-2.70(5H, m), 2.88(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.18(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=2.5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.24(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.36(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 5 3 - 1

2-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩 50.7 g (Liebigs Ann.Chem., 1895 (1977) に記載の公知化合物) にエタノール 700 ml を加え室温攪拌下、ナトリウムエトキシド 22.3 g (2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 1 当量) を加えて、室温雰囲気下で、15 分間攪拌した。そこへ、1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブロモエタノン (Journal of Heterocyclic Chemistry Vol.2, 310 (1965)、及び Journal of Medicinal Chemistry vol.17, 55 (1974) に記載の公知化合物) 49.9 g を加え、室温、窒素雰囲気下で 36 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固し表題化合物 56.7 g を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum:(DMSO-d_6) 1.32(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.10(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.08(2H, s), 5.62(2H, s), 6.30(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.95(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.28-7.47(7H, m), 19.67(1H, brs) 40

製造例 1 5 3 - 2

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オール

製造例 1 5 3 - 1 で合成した 2-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 56.7 g にギ酸 84 ml、ホルムアミド 338 ml、ジメチルホルムアミド 169 ml を加え、140℃で 48 時間攪拌した後、室温で 24 時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物 41 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum:(DMSO-d_6) 5.12(2H, s), 6.78(1H, s), 7.03(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.28-7.47(5H, m), 7.73(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.82(1H, s), 11.80(1H, brs), 12.20(1H, brs) 50

製造例 1 5 3 - 3

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

製造例 1 5 3 - 2 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オール 20 g にオキシ塩化リン 200 ml を加え、140℃で3時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄して、硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物 12 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.18 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (2H, d, J=7.5Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=7.5Hz), 8.70 (1H, s), 12.90 (1H, brs)

10

製造例 1 5 3 - 4

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

製造例 1 5 3 - 3 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 2.46 g のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% dispersion, Aldrich) 0.381 g (1.3 当量) を加え室温で40分間攪拌した後、2 - (クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン 1.68 ml (1.3 当量) を加え、室温で終夜攪拌して水 20 ml、酢酸 1 ml を加え酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 2.83 g を得た。

20

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.10 (9H, s), 0.84 (2H, t, J=8.0Hz), 3.62 (2H, t, J=8.0Hz), 5.20 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=7.7Hz), 7.33-7.52 (5H, m), 7.88 (2H, d, J=7.7Hz), 8.70 (1H, s)

製造例 1 5 3 - 5

4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニルアミン

製造例 1 5 3 - 4 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンにジメチルスルホキシド 12 ml を加え、攪拌下、水素化ナトリウム (60% dispersion, Aldrich) 141 mg (1.5 当量)、4 - アミノ - 3 - クロロフェノール 507 mg (1.5 当量) を加え、室温にて10分間攪拌後、135 - 140℃で4時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 1.20 g を得た。

30

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.90 (9H, s), 0.85 (2H, t, J=8.0Hz), 3.61 (2H, t, J=8.0Hz), 5.18 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.30-7.55 (5H, m), 7.71 (2H, d, J=8.0Hz), 8.41 (1H, d, J=1.4Hz)

製造例 1 5 3 - 6

40

1 - {4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル} - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 5 で合成した 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニルアミン 334 mg をジメチルホルムアミド 4 ml に溶かし、ピリジン 0.066 ml (1.4 当量)、クロロ炭酸フェニル 0.102 ml (1.4 当量)、を加え室温で、2.5時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0.09 ml (2.2 当量) を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

50

ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 330 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 656(M+1), 678(M+23),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s), 0.40-0.46(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.87(2H,t, J=7.8Hz), 2.43-2.62(1H,m), 3.62(2H,t, J=7.8Hz), 5.20(2H,s), 5.60(2H,s), 6.75(1H,s), 7.15-7.53(9H,m), 7.73(2H,d, J=8.6Hz), 7.94(1H,s), 7.93(1H,s), 8.18(1H,d, J=9.0Hz), 8.41(1H,d, J=1.8Hz)

製造例 153-7

1- {2-クロロ-4- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-フェニル} -3-シクロプロピルウレア

10

製造例 153-6 で合成した 1- {4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-クロロフェニル} -3-シクロプロピルウレア 260 mg をエタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 5 ml に溶かし、酸化白金 100 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜撹拌した後、セラライト濾過して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 160 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s), 0.40-0.46(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.86(2H,t, J=8.1Hz), 2.53-2.62(1H,m), 3.62(2H,t, J=8.1Hz), 5.58(2H,s), 6.67(1H,s), 6.90(2H,d, J=8.2Hz), 7.13-7.22(2H,m), 7.43-7.47(1H,m), 7.60(2H,d, J=8.2Hz), 7.93(1H,s), 8.17(1H,d, J=9.1Hz), 8.40(1H,s), 9.38(1H,brs)

20

製造例 153-8

1- {2-クロロ-4- [6- [4- (2-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) -フェニル] -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -フェニル} -3-シクロプロピルウレア

製造例 153-7 で合成した 1- {2-クロロ-4- [6- (4-ヒドロキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-フェニル} -3-シクロプロピルウレア 113 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 120 mg (3.5 当量)、炭酸カリウム 138 mg (5 当量) を加え、80℃で 15 時間撹拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 40 mg を得た。

30

MS Spectrum(ESI): 665(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s), 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.87(2H,t, J=8.9Hz), 0.99(6H,t, J=8.0Hz), 2.52-2.62(5H,m), 2.80(2H,t, J=8.0Hz), 3.62(2H,t, J=8.9Hz), 4.10(2H,t, J=8.0Hz), 5.60(2H,s), 6.72(1H,s), 7.08(2H,d, J=8.1Hz), 7.17(1H,d, J=3.2Hz), 7.21(1H,dd, J=3.2, 8.4Hz), 7.46(1H,d, J=3.2Hz), 7.71(2H,d, J=8.1Hz), 7.94(1H,s), 8.18(1H,d, J=8.4Hz), 8.40(1H,s),

実施例 154

40

1- (2-クロロ-4- {6- [4- (2- (1-ピロリジノ) エトキシ) -フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) -3-シクロプロピルウレア

1- {2-クロロ-4- [6- [4- (2-ピロリジノエトキシ) -フェニル] -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -フェニル} -3-シクロプロピルウレア 25 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 13 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 533(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 0.40-0.45(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 1.65-1.72(4H,m), 2.47-2.60(5H,m, covered by DMSO peak), 2.70(2H,t, J=7.6Hz), 4.12(2H,t, J=7.6Hz), 6.82(1H,s), 7.

50

02(2H,d,J=8.5Hz),7.13(1H,d,J=2.6Hz),7.17(1H,dd,J=8.5Hz),7.41(1H,d,J=2.6Hz),7.87(2H,d,J=8.5Hz),7.91(1H,s),8.14(1H,d,J=8.5Hz),8.26(1H,s),12.59(1H,brs)

製造例 1 5 4 - 1

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 7 で合成した 1 - {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 86 mg から 1 - (2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 104 mg、炭酸カリウム 126 mg を用い製造例 1 5 3 - 8 と同様の方法により表題化合物 27 mg を得た。 10

MS Spectrum(ESI):663(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s),0.40-0.44(2H,m),0.61-0.69(2H,m),0.85(2H,t,J=8.0Hz),1.61-1.76(4H,m),2.44-2.61(5H,m,covered by DMSO peak),2.86(2H,t,J=8.0Hz),3.61(2H,t,J=8.0Hz),4.13(2H,t,J=8.0Hz),5.79(2H,s),6.72(1H,s),7.09(2H,d,J=8.7Hz),7.15(1H,d,J=8.7Hz),7.20(1H,dd,J=2.5,8.7Hz),7.44(1H,d,J=2.5Hz),7.71(2H,d,J=8.7Hz),7.93(1H,s),8.16(1H,d,J=8.7Hz),8.39(1H,s)

実施例 1 5 5

1 - (2-クロロ-4-{6-[4-(2-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-シクロプロピルウレア 20

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア 28 mg から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 11 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

製造例 1 5 5 - 1

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア 30

製造例 1 5 3 - 7 で合成した 1 - {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 96 mg から 1 - (3-クロロプロピル)ピロリジン 146 mg、炭酸カリウム 150 mg、ヨウ化カリウム 15 mg を用い製造例 1 5 3 - 8 と同様の方法により表題化合物 28 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s),0.39-0.47(2H,m),0.63-0.70(2H,m),0.87(2H,t,J=8.0Hz),1.63-1.73(4H,m),1.88-1.96(2H,m),2.40-2.62(7H,m,covered by DMSO peak),3.61(2H,t,J=8.1Hz),4.09(2H,t,J=6.6Hz),5.60(2H,s),6.72(1H,s),7.08(2H,d,J=8.9Hz),7.16(1H,d,J=2.6Hz),7.21(1H,dd,J=2.4,8.9Hz),7.46(1H,d,J=2.6Hz),7.71(2H,d,J=8.9Hz),7.95(1H,s),8.18(1H,d,J=8.9Hz),8.40(1H,s) 40

実施例 1 5 6

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-(2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-(2S)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア 22 mg から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 11 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):565(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.96(6H,t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H,m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H,m), 6.93(1H,s), 7.04(2H,d, J=8.6Hz), 7.15(1H,d, J=2.2Hz), 7.19(1H,dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.43(1H,d, J=2.2Hz), 7.88(2H,d, J=8.6Hz), 7.93(1H,s), 8.16(1H,d, J=8.6Hz), 8.28(1H,s), 12.60(1H,brs)

製造例 1 5 6 - 1

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 7 で合成した 1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 7 5 m g をジメチルホルムアミド 1 m l に溶かし p - トルエンスルホン酸 (2 S) - (+) - グリシジルエステル 9 1 m g (3 当量) 、炭酸カリウム 9 2 m g (5 当量) を加え、7 5 °C で 8 時間攪拌した。その後室温に戻して、反応系を桐山濾過して、濾液にジエチルアミン 0 . 1 m l を加え、7 0 °C で 8 時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル - テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮して N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 2 4 m g を得た。

MS Spectrum(ESI): 695(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) -0.09(9H,s), 0.39-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.86(2H,t, J=8.3Hz), 0.97(6H,t, J=7.0Hz), 2.38-2.60(7H,m), 3.61(2H,t, J=8.3Hz), 3.83-4.11(3H,m), 4.8 20
2(1H,brs), 5.59(2H,s), 6.73(1H,s), 7.08(2H,d, J=8.5Hz), 7.18(1H,d, J=2.7Hz), 7.21(1H,dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H,d, J=2.7Hz), 7.71(2H,d, J=8.5Hz), 7.94(1H,s), 8.18(1H,d, J=8.5Hz), 8.40(1H,s),

実施例 1 5 7

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 30
2 2 m g から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 1 1 m g を得た。

MS Spectrum(ESI): 565(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.96(6H,t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H,m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H,m), 6.93(1H,s), 7.04(2H,d, J=8.6Hz), 7.16(1H,d, J=2.2Hz), 7.19(1H,dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.43(1H,d, J=2.2Hz), 7.89(2H,d, J=8.6Hz), 7.94(1H,s), 8.16(1H,d, J=8.6Hz), 8.28(1H,s) 12.60(1H,brs)

製造例 1 5 7 - 1

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 40

製造例 1 5 3 - 9 と同様の方法により、1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 1 2 7 m g から p - トルエンスルホン酸 (2 R) - (-) - グリシジルエステル 1 5 4 m g 、炭酸カリウム 1 5 5 m g 、ジエチルアミン 0 . 1 5 m l を用いて表題化合物 6 2 m g を得た。

MS Spectrum(ESI): 695(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) -0.09(9H,s), 0.39-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.86(2H,t, J=8.3Hz), 0.97(6H,t, J=7.0Hz) 2.38-2.60(7H,m, covered by DMSO peak), 3.61(2H,t, J=8.3Hz), 3.83-4.11(3H,m), 4.82(1H,brs), 5.60(2H,s), 6.73(1H,s), 7.09(2H,d, J=8.5Hz), 7.16(1H,d 50

, J=2.7Hz), 7.20(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s)

実施例 1 5 8

1-((2-クロロ-4-{6-[4-(2S)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア 30 mg から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 14 mg を得た。

10

MS Spectrum(ESI):563(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)0.40-0.47(2H,m),0.60-0.70(2H,m),1.62-1.74(4H,m),2.40-2.70(7H,m,covered by DMSO peak),3.88-4.10(3H,m),4.92(1H,brs)6.94(1H,s),7.04(2H,d,J=8.6Hz),7.15(1H,d,J=2.4Hz),7.20(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),7.44(1H,d,J=2.4Hz),7.88(2H,d,J=8.6Hz),7.94(1H,s),8.16(1H,d,J=8.6Hz),8.28(1H,s)12.60(1H,brs)

製造例 1 5 8-1

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(2S)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ]フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3-9 と同様の方法により、1-{2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 81 mg から p-トルエンスルホン酸(2S)-(+)-グリシジルエステル 98 mg、炭酸カリウム 99 mg、ピロリジン 0.1 ml を用いて表題化合物 30 mg を得た。

20

MS Spectrum(ESI):693(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)0.09(9H,s),0.40-0.46(2H,m),0.62-0.70(2H,m),0.87(2H,t,J=8.4Hz),1.62-1.72(4H,m),2.40-2.68(7H,m,covered by DMSO peak),3.62(2H,t,J=8.4Hz),3.90-4.10(3H,m),4.92(1H,brs),5.60(2H,s),6.72(1H,s),7.10(2H,d,J=8.8Hz),7.17(1H,d,J=2.4Hz),7.21(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.46(1H,d,J=2.4Hz),7.71(2H,d,J=8.8Hz),7.95(1H,s),8.18(1H,d,J=8.8Hz),8.41(1H,s)

30

実施例 1 5 9

1-((2-クロロ-4-{6-[4-(2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア 70 mg から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 24 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)0.40-0.47(2H,m),0.60-0.70(2H,m),1.73-1.87(4H,m),2.49-2.60(7H,m,covered by DMSO peak),3.94-4.19(3H,m),4.92(1H,brs)6.94(1H,d,J=1.2Hz),7.06(2H,d,J=8.6Hz),7.15-7.22(2H,m),7.43(1H,d,J=2.4Hz),7.91(2H,d,J=8.6Hz),7.96(1H,s),8.17(1H,d,J=8.6Hz),8.29(1H,s)12.61(1H,brs)

40

製造例 1 5 9-1

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ]フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3-9 と同様の方法により、1-{2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア 128 mg か

50

ら p-トルエンスルホン酸 (2R) - (一) - グリシジルエステル 155 mg、炭酸カリウム 156 mg、ピロリジン 0.13 ml を用いて表題化合物 72 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 693 (M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) - 0.09 (9H, s), 0.40-0.46 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t, J=8.4 Hz), 1.62-1.72 (4H, m), 2.40-2.68 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.61 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.90-4.10 (3H, m), 4.92 (1H, brs), 5.60 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, s)

実施例 160

1 - (2-クロロ-4 - {6 - [4 - (2-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) - 3-シクロプロピルウレア 10

製造例 153-5 により合成した 4 - [6 - (4-ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - 2-クロロフェニルアミン 255 mg をエタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 100 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜撹拌した後、セライト濾過して濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 105 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) - 0.09 (9H, s), 0.83 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.33 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, s), 9.84 (1H, brs) 20

製造例 160-2

2-クロロ-4 - [6 - [4 - (3-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニルアミン

製造例 160-1 で合成した 4 - [4 - (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル] フェノール 47 mg をジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし (3-クロロプロピル) ジエチルアミン塩酸塩 56 mg (3.1 当量)、炭酸カリウム 94 mg (7 当量) を加え、80 °C で 24 時間撹拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5 : 1 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 49 mg を得た。 30

MS Spectrum (ESI): 596 (M+1),

製造例 160-3

1 - {2-クロロ-4 - [6 - [4 - (3-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

製造例 160-2 により合成した 2-クロロ-4 - [6 - [4 - (3-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニルアミンをジメチルスルホキシド 0.6 ml に溶かし、シクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル 23 mg を加え、80 °C で 1.5 時間撹拌した。さらにシクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル 75 mg を加え 100 °C で 5 時間撹拌した後、再び同試薬を 70 mg 加え、終夜撹拌した。室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5 : 1 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 18 mg を得た。 40

MS Spectrum (ESI): 679 (M+1),

実施例 161

1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6-フェニル-7 H-ピロロ [2, 3-d] 50

1) ピリミジン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルウレア

4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに鉄粉323mg, エタノール12ml, 水2.4mlを加え80℃にて10分間攪拌し室温に戻した後、炭酸カリウム7.5mlを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して310mgの固体を得た。この固体をテトラヒドロフラン10ml、トルエン10ml、アセトニトリル10mlにリフラックス下で溶解し、4-フルオロフェニルイソシアネート0.1mlを加えて、2時間攪拌した。室温に戻して反応系を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して表題化合物33mgを得た。

10

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)6.71(1H,s),7.12(2H,m),7.36-7.52(5H,m),7.62(1H,s),7.92(2H,d,J=8.1Hz),8.55(1H,s),9.12(1H,s),10.24(1H,s),12.82(1H,brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 161-1

6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-チオール

W097/02266,PCT/EP96/02728に記載の6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-チオール2.45gに5硫化リン6.19g、炭酸水素ナトリウム6.24g、ジグリム25mlを加え、80℃にて1時間攪拌した後、さらに5-硫化リン3g、炭酸水素ナトリウム3gを加え1時間攪拌した。その後再び、5硫化リン3g、炭酸水素ナトリウム3gを加え1時間攪拌した。室温に戻し、水を加え10分間攪拌し、析出した結晶を濾取して水で洗い、乾燥して表題化合物2.5gを得た。

20

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)7.05(1H,d,J=2.1Hz),7.32(1H,t,J=7.9Hz),7.43(2H,t,J=7.9Hz),7.88(2H,d,J=7.9Hz),8.05(1H,s),12.68(1H,brs),13.36(1H,brs)

製造例 161-2

4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-チオールに2-ブロモ-5-ニトロチアゾール1.06g、ジメチルホルムアミド15mlを加え室温にて3時間攪拌した後、ピリジン0.45mlを加え終夜攪拌した。水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物1.20gを得た。

30

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)7.26(1H,J=2.4Hz),7.36-7.54(3H,m),8.01(2H,d,J=7.8Hz),8.90(1H,s),8.94(1H,s),13.11(1H,brs),

実施例 162

1-[5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-3-チアゾール-2-イルウレア

5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-2-チオフィニルアミン354mgに2-チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル265mg、ジメチルスルホキシド10mlを加え、80℃にて2時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて分液抽出し有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して得られた固体をエーテルにて洗浄し表題化合物170mgを得た。

40

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)6.55(1H,brs),6.94(1H,d,J=4.2Hz),7.05(1H,d,J=1.9Hz),7.26(1H,d,J=4.2Hz),7.28-7.50(4H,m),7.82-7.90(3H,m),8.49(1H,s),10.42(1H,brs),12.54(1H,brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 162-1

4-(5-ニトロ-2-チオフィニルスルファニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

製造例161-1により合成した6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-チオールに2-ブロモ-5-ニトロチオフェン1.05gに炭酸カリウム0.95g、ジメチルホルムアミド15mlを加え室温にて終夜攪拌した後水を加え、析出してい

50

る結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1.30 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.08(1H, s), 7.40(1H, t, J=8.0Hz), 7.48(2H, t, J=8.0Hz), 7.56(1H, d, J=4.1Hz), 7.98(2H, d, J=8.0Hz), 8.16(1H, d, J=4.1Hz), 8.70(1H, s), 12.68(1H, brs)

製造例 162-2

5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-
チオフェン-2-イルアミン

製造例 162-1 により合成した 4-(5-ニトロ-2-チオフィニルスルファニル)-
6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに鉄粉 543 mg, 塩化アンモニ
ウム 1.06 g, ジメチルホルムアミド 10 ml, エタノール 20 ml, 水 5 ml を加え
90℃にて2時間攪拌しテトラヒドロフラン 30 ml を加え、室温に戻した後、セライト濾
過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
、綿栓濾過、濃縮乾固して 435 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI): 325(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.98(1H, d, J=4.2Hz), 6.24(2H, s), 6.27(1H, d, J=2.0Hz), 7.00(1H, d, J=4.2Hz), 7.30-7.50(3H, m), 7.80(2H, d, J=7.6Hz), 8.46(1H, s), 12.63(1H, brs)

実施例 163

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7H-ピロロ[2,
3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-(4-アミノフェノキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン
酸エチルエステル 90 mg をトルエン 3 ml, アセトニトリル 1 ml に 110℃で溶解さ
せ、4-フルオロフェニルイソシアネート 16.6 μl を加え 1 時間リフラックス下に攪
拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 110 mg を得た
。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.31(3H, t, J=7.9Hz), 4.32(2H, q, J=7.9Hz), 7.07-7.54(9H, m), 8.42(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 13.03(1H, brs)

中間体は以下の様に合成した。

製造例 163-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン
酸エチルエステル

W09702266(A1)に記載の 4-クロロエトキシカルボニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピ
リミジン 577 mg に 4-ニトロフェノール 390 mg, 炭酸カリウム 703 mg, ジメ
チルホルムアミド 8.7 ml を加え 120℃にて 14 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロ
フェニル 40 mg を加え 1.5 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テ
トラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して得られた固体をエーテルで洗浄して表題化合物 520
mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.33(3H, t, J=7.9Hz), 4.35(2H, q, J=7.9Hz), 7.28(1H, s), 7.56-7.64(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 8.46(1H, s), 13.21(1H, brs)

製造例 163-2

4-(4-アミノフェノキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン
酸エチルエステル

4-(4-ニトロフェノキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン
酸エチルエステルに、鉄粉 110 mg, 塩化アンモニウム 220 mg, エタノール 10 ml
、水 2 ml を加え 80-85℃にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後テトラヒドロフ
ラン 20 ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100 ml, 水
50 ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾
燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 90 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.31(3H, t, J=7.9Hz), 4.31(2H, q, J=7.9Hz), 5.10(2H, s), 6.56-6.62(2H, m), 6.86-9.92(3H, m), 8.40(1H, s), 12.98(1H, brs)

実施例 164

10

20

30

40

50

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸

実施例 163 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 75 mg にエタノール 7 ml、水 7 ml、水酸化リチウム 1 水和物 31 mg を加えて 40-45℃で 24 時間攪拌した後、2N-HCl にて中和、濃縮乾固して 40 mg の表題化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.83(1H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.19(2H, m), 7.44-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.0Hz), 8.39(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 12.88(1H, brs)

実施例 165

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (3-ジエチルアミノプロピル) アミド

実施例 164 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 12 mg にジメチルホルムアミド 1 ml、トリエチルアミン 47 μl、ジフェニルホスホリルアジド 18.5 μl、1-メチルピペラジン 8.2 μl を加え、室温で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) に付し、表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.18(3H, s), 2.28-2.48(4H, m), 3.58-3.70(4H, m), 6.56(1H, s), 7.06-7.56(8H, m), 8.36(1H, d, J=1.7Hz), 8.78(1H, s), 8.84(1H, s), 12.67(1H, brs)

実施例 166

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (3-ジエチルアミノプロピル) アミド

製造例 164 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 12 mg にジメチルホルムアミド 0.8 ml、トリエチルアミン 21 μl、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 9.5 μl、4- (3-アミノプロピル) モルホリン 6.5 μl を加え、室温で 2 日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶液にて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 9 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 534(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.62-1.74(2H, m), 2.20-2.42(6H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.46-3.62(4H, m), 7.06-7.56(9H, m), 8.34(1H, s), 8.84-8.90(2H, m), 12.68(1H, brs)

実施例 167

1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (6-ヒドロキシメチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] ウレア

実施例 163 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 55 mg にテトラヒドロフラン 9 ml を加え、攪拌下、室温でリチウムアルミニウムヒドリド 25 mg を加えて 2 日間攪拌した。その後水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層をセライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 35 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 394(M+1), 416(M+23)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.55(2H, d, J=6.7Hz), 5.32(1H, t, J=6.7Hz), 6.84(1H, s), 7.06-7.55(8H, m), 8.22(1H, s), 8.74(1H, s), 8.76(1H, s), 12.11(1H, brs)

実施例 168

1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (6-ホルミル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] ウレア

1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (6-ヒドロキシメチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] ウレア 18 mg にクロロホルム 3 ml、二酸化マンガン 50 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトラヒドロフラン

10

20

30

40

50

、酢酸エチルを加え、セライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 16 mg を得る。

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 6.82(1H,s), 7.03-7.60(8H,m), 8.46(1H,s), 8.71(1H,s), 8.75(1H,s), 9.86(1H,s), 13.08(1H,brs)

実施例 169

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミン-4-イルメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 168 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミン-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトラヒドロフラン 0.5 ml、ホルミン 10 μl、トリアセトキシボロヒドリド 26 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトラヒドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI):463(M+1)

実施例 170

1-(4-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-1-ピペラジルメチル)-1-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 168 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミン-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトラヒドロフラン 0.4 ml、1-メチルピペラジン 11 μl、トリアセトキシボロヒドリド 23 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトラヒドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI):476(M+1)

実施例 171

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 40 mg をトルエン 4.5 ml、アセトニトリル 4.5 ml に 110 °C で溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート (16.6 μl) を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 37 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):440(M+1), 462(M+23)

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 7.02(1H,s), 7.06-7.52(11H,m), 7.94(2H,d,J=8.0Hz), 8.28(1H,s), 8.77(1H,s), 8.79(1H,s), 12.68(1H,brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 171-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 113 mg に 4-ニトロフェノール 123 mg、炭酸カリウム 136 mg、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え 130 °C-135 °C にて 15 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェニル 60 mg、炭酸カリウム 75 mg を加え 6 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 112 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 7.13(1H,s), 7.37(1H,t,J=7.7Hz), 7.47(2H,t,J=7.7Hz), 7.56-7.61(2H,m), 7.74-8.00(2H,m), 8.30-8.38(3H,m), 12.82(1H,brs)

製造例 171-2

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 110 mg に、鉄粉 110 mg、塩化アンモニウム 220 mg、エタノール 10 ml、水 2 ml を加え 80-85 °C にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後テトラヒドロフラン 20 ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100 ml、水 50 ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾

過、濃縮乾固して表題化合物 90 mg を得た。

MS Spectrum(ESI) m/z 303(M+1)

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 5.04(2H, brs) 6.57-6.61(2H, m), 6.84-6.90(3H, m), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.45(2H, t, J=7.7Hz), 7.87(2H, t, J=7.7Hz), 8.26(1H, s) 12.61(1H, brs)

実施例 1 7 2

1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] ウレア

実施例 1 7 1 と同様の方法で、4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニルアミン 36 mg に 3-フルオロフェニルイソシアネート (14 μ) を反応させて、表題化合物 24 mg を得た。

10

MS Spectrum(ESI): 440(M+1), 462(M+23)

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 7.02(1H, s), 7.08-7.54(11H, m), 7.94(2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 8.88(1H, s), 9.00(1H, s), 12.68(1H, brs)

実施例 1 7 3

1 - シクロプロピル - 3 - [4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] ウレア

4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニルアミン 40 mg に シクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル 30 mg と、ジメチルスルホキシド 0.5 ml を加え、80 °C で 4 時間攪拌した。室温にした後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 6 mg を得た。

20

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 0.30-0.40(2H, m), 0.55-0.65(2H, m), 2.43-2.57(1H, m, covered by DMSO peak), 6.20(1H, brs), 6.60(2H, d, J=8.90Hz), 6.83(1H, s), 6.87-6.91(1H, m), 7.10-7.16(1H, m), 7.30-7.50(3H, m), 7.90(2H, d, J=8.1Hz), 8.26(1H, d, J=0.4Hz), 8.92(1H, brs), 12.60(1H, brs)

実施例 1 7 4

1 - [4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3 - (チアゾール-2-イル) ウレア

4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニルアミン 520 mg に 2-チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 492 mg を加え、80 °C で 4 時間攪拌した。析出した結晶を濾取して酢酸エチル、テトラヒドロフランにて洗浄し、表題化合物 275 mg を得た。

30

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 7.03(1H, d, J=2.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.0Hz), 7.18-7.50(7H, m), 7.54(2H, d, J=8.7Hz), 7.74(2H, d, J=8.0Hz), 8.29(1H, s), 9.10(1H, s), 12.69(1H, brs)

実施例 1 7 5

1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [2-フルオロ-4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] ウレア

実施例 1 7 1 と同様の方法で 2-フルオロ-4 - (6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニルアミン 36 mg より表題化合物 26 mg を得た。

40

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 7.05-7.18(4H, m), 7.30-7.50(6H, m), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, t, J=10.4Hz), 8.32(1H, s), 8.55(1H, d, J=1.9Hz), 9.09(1H, s), 12.73(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 7 5 - 1

4 - (3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) - 6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 360 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 328 mg、2, 6-ルチジン 0.22 ml、N-メチルピロリジン 0.9 ml を加え 130 °C にて終夜攪拌した後、室温にして水を加え、析出した固体を濾取して水、ジエチルエーテルにて洗浄し

50

て、集めた固体を乾燥して表題化合物 112 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.14(1H, s), 7.34-7.44(2H, m), 7.48(2H, t, J=7.8Hz), 7.73(1H, dd, J=2.5Hz, 11.8Hz), 7.89(2H, d, J=7.8Hz), 8.28(1H, t, J=8.5Hz), 8.40(1H, d, J=1.3Hz), 12.87(1H, brs)

製造例 175-2

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

製造例 171-2 と同様の方法で、上記中間体合成法により合成した 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 125 mg から表題化合物 118 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.10(2H, s), 6.78-7.04(4H, m), 7.37(1H, t, J=7.9Hz), 7.47(2H, t, J=7.9Hz), 7.92(2H, d, J=7.9Hz), 8.38(1H, s), 12.67(1H, brs)

実施例 176

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 33 mg より表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.78(1H, dt, J=3.3, 9.5Hz), 7.06-7.52(8H, m), 7.97(2H, t, J=8.2Hz), 8.11(1H, t, J=9.5Hz), 8.42(1H, s), 8.62(1H, s), 8.62(1H, s), 9.28(1H, s), 12.73(1H, brs)

実施例 177

1-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 42 mg より表題化合物 27 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.06-7.16(3H, m), 7.12-7.44(3H, m), 7.47(2H, t, J=8.1Hz), 7.96(2H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, t, J=9.1Hz), 8.32(1H, s), 8.96(1H, brs), 10.78(1H, brs), 12.73(1H, brs)

実施例 178

5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド 30 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml、チオアニソール 0.1 ml に溶かし、50-55℃で攪拌した。その後室温に戻して、飽和重曹水を加え、アルカリ性にして、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して、残渣にテトラヒドロフラン 1 ml と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、5 分間室温で攪拌した。その後、1 規定塩酸で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 468 (M+55); (M+Na+MeOH)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.18(3H, t, J=6.7Hz), 3.20-3.50(2H, m, covered by H₂O peak), 6.67(1H, d, J=3.5Hz), 6.78(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.44(1H, d, J=2.2Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=3.3Hz), 8.16-8.22(2H, m), 8.25(1H, d, J=8.4Hz), 9.80(1H, brs), 12.45(1H, brs),

実施例 179

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメ

10

20

30

40

50

チル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - インドール - 1 - カルボン酸エチルアミド 22 mg をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン 1 M 溶液を加え、2 時間リフラックスした。室温に戻して水を加え、析出した結晶を濾取してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル) に付し、表題化合物 2 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.17 (2H, s), 6.40-6.43 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.50 (8H, m), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, s), 11.19 (1H, brs), 12.51 (1H, brs),

中間体は以下のように合成した。

製造例 179-1

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (1 H - 5 - インドリルオキシ) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 190 mg にジメチルホルムアミド 1.9 ml、5 - ヒドロキシインドール 108 mg、炭酸カトリウム 112 mg、を加え、135 - 140 °C で 4 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル) に付し、表題化合物 90 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 563 (M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09 (9H, s), 0.87 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.62 (2H, t, J=8.4 Hz), 5.19 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.42-6.46 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.50 (8H, m), 7.70 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=1.7 Hz), 11.21 (1H, brs).

製造例 179-2

5 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] インドール - 1 - カルボン酸エチルアミド

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (1 H - 5 - インドリルオキシ) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (81 mg) をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし、水素化ナトリウム (60 % ディスパーション) 7 mg を加え、5 分間室温で攪拌した後、エチルカルバミン酸フェニルエステル 31 mg を加え、さらに 2 時間攪拌した。その後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル) に付し、表題化合物 62 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 634 (M+1), 688 (M+55); (M+Na+MeOH)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09 (9H, s), 0.87 (3H, t, J=8.5 Hz), 1.20 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.10-3.70 (4H, m, covered by H₂O peak), 5.20 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.30-7.52 (6H, m), 7.72 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.91 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.23 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.38 (1H, s)

実施例 180

N - [4 - (2 - シクロプロピル - 3 - メチルイミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - [4 - (2 - シクロプロピル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア 25 mg、ヨードメタン 13 mg、炭酸カリウム 26 mg、ジメチルホルムアミド 5 ml を 70 °C で 20 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製し目的物 3 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.13-1.19 (2H, m), 1.28-1.35 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6

10

20

30

40

50

.43(1H,d,J=5.6Hz),6.95-7.04(4H,m),7.26-7.35(4H,m),8.19(1H,d,J=5.6Hz).

実施例 181

N-[4-(2-ブチルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-2-ブチルアミノピリジン54mg、p-フルオロフェニルイソシアネート34.5mg、テトラヒドロフラン5mlを室温下2.5時間攪拌した。反応溶液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチル-ヘキサンより固体化し、目的物15mgを淡黄色粉末として得た。

10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):0.87(3H,t,J=7.2Hz),1.30(2H,tq,J=7.2Hz,7.2Hz),1.44(2H,tt,J=7.2Hz,7.2Hz),3.16(2H,q,J=7.2Hz),5.80(1H,d,J=2.0Hz),6.09(1H,ddd,J=5.0Hz,2.0Hz,2.0Hz),6.45(1H,dd,J=5.0Hz,5.0Hz),7.03-7.18(4H,m),7.43-7.55(4H,m),7.83(1H,dd,J=5.0Hz,2.0Hz),8.70(1H,s),8.74(1H,s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 181-1

4-(4-アミノフェキシ)-2-ブチルアミノピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-ブチルアミノピリジン80mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解し、室温攪拌下に水素化リチウムアルミニウム67mgを加え、70℃で10分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し目的物54mgを褐色油状物として得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):0.93(3H,t,J=7.2Hz),1.40(2H,tq,J=7.2Hz,7.2Hz),1.56(2H,tt,J=7.2Hz,7.2Hz),3.14(2H,q,J=7.2Hz),5.82(1H,d,J=2.0Hz),6.14(1H,dd,J=6.0Hz,2.0Hz),6.66-6.74(2H,m),6.86-6.94(2H,m),7.87(1H,d,J=6.0Hz).

実施例 182

N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]フェニル}ウレア

4-[(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン43mg、p-フルオロフェニルイソシアネート28mg、テトラヒドロフラン5ml、ジメチルホルムアミド2mlを室温下30分攪拌した。水を室温下で結晶が析出するまで滴下し、結晶を濾取し目的物48mgを白色結晶として得た。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):2.50(2H,t,J=8.0Hz),2.91(2H,t,J=8.0Hz),6.24(1H,d,J=6.0Hz),7.03-7.35(4H,m),7.40-7.55(4H,m),7.94(1H,d,J=6.0Hz),8.70(1H,s),8.74(1H,s),10.48(1H,s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 182-1

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン

公知化合物であるtert-ブチル N-(4-クロロ-2-ピリジル)カルバメート10g、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン16.6ml、テトラヒドロフラン200mlの溶液を-75℃に冷却し、攪拌下にn-ブチルリチウム(2.6M solution in hexane)42mlを30分間で滴下した。1時間-75℃で攪拌した後、ヨウ素28gをテトラヒドロフラン28mlに溶解した溶液を30分間で滴下した。滴下終了後さらに30分-75℃で攪拌した後室温に戻し、重硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに48%HBr水を加え100℃で5分攪拌した。反応溶液に氷水及び5N水酸化ナトリウム水を加えて析出してくる固体を濾取した。淡黄色固体7.4gを得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):6.50(2H,bs),6.72(1H,d,J=5.6Hz),7.82(1H,d,J=5.6Hz).

50

製造例 1 8 2 - 23-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン1.0g、p-ニトロフェノール1.1g、ジイソプロピルエチルアミン1.0ml、N-メチル-2-ピロリドン2mlを170℃で17時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチル、ヘキサンを加え固体化した。淡黄色結晶540mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.22(1H, d, J=5.2Hz), 6.37(2H, brs), 7.19(2H, d, J=9.2Hz), 7.87(1H, d, J=5.2Hz), 8.26(2H, d, J=9.2Hz). 10

製造例 1 8 2 - 3エチル(E)-3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート

3-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン500mg、エチルアクリレート0.3ml、パラジウム(II)アセテート30mg、トリブチルアミン0.66ml、ジメチルホルムアルデヒド5mlを130℃で20分攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え酢酸エチルで抽出した抽出液にNH typeシリカゲルを加え溶液を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物330mgを黄色油状物として得た。 20

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 4.25(2H, q, J=7.2Hz), 5.01(2H, s), 6.18(1H, d, J=6.0Hz), 6.57(1H, d, J=16Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.73(1H, d, J=16Hz), 7.99(1H, d, J=6.0Hz), 8.24-8.32(2H, m).

製造例 1 8 2 - 44-[(7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン

エチル(E)-3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート330mg、パラジウム炭酸(10%, 含水)100mg、メタノール5ml、テトラヒドロフラン5mlを1気圧の水素気流下一晩攪拌した。パラジウム炭酸を濾去し、濾液を減圧留去したのち残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=5：1）にて精製し目的物43mgを白色固体として得た。 30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.49(2H, t, J=8.0Hz), 2.89(2H, t, J=8.0Hz), 5.09(2H, s), 6.15(1H, dd, J=6.0Hz, 2.0Hz), 6.58(2H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 6.79, 2H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.89(1H, dd, J=6.0Hz, 2.0Hz), 10.38(1H, s).

実施例 1 8 3N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(7-オキソ-7, 8-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]フェニル}ウレア

N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(7-オキソ-7, 8-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン}30mg、p-フルオロフェニルイソシアネート0.016ml、ジメチルホルムアミド6mlを70℃で原料が消失するまで攪拌した。反応溶液を室温にした後、水を滴下し析出した固体を濾取した。淡褐色固体22mgを得た。 40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.35(1H, d, J=5.6Hz), 6.54(1H, d, J=10Hz), 7.05-7.20(4H, m), 7.40-7.60(4H, m), 8.14(1H, d, J=10Hz), 8.29(1H, d, J=5.6Hz), 8.70(1H, s), 8.78(1H, s), 12.13(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 8 3 - 1

4-(4-ニトロフェノキシ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジンエチル(E)-3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート350mg、2'-アセトナフトン50mg、メタノール80mlを攪拌下に4時間 50

光照射し、析出した固体を濾取した。淡黄色固体156mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 6.57(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.33(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 12.31(1H, s).

製造例 1 8 3 - 2

4 - [(7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] アニリン

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン 156mg、鉄粉300mg、塩化アンモニウム600mg、ジメチルホルムアミド2ml、エタノール1ml、水1mlを100℃にて20分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で4回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物30mgを淡黄色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 5.19(2H, brs), 6.29(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.51(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.30(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.87(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 12.10(1H, s).

実施例 1 8 4

エチル (E) - 3 - [2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - (4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート200mg、シクロプロパンカルボニルクロリド58mg、トリエチルアミン0.1ml、テトラヒドロフラン4ml、ジメチルホルムアミド1mlを室温下20分攪拌した。水少量を滴下し析出した固体を濾取した。微黄色固体130mgを得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.74(4H, m), 1.21(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88-1.95(1H, m), 4.14(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.53(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.07-7.19(4H, m), 7.40-7.48(3H, m), 7.55(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.72(1H, s), 8.81(1H, s), 10.61(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 8 4 - 1

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

30

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート350mg、鉄粉700mg、塩化アンモニウム1.4g、ジメチルホルムアミド7ml、エタノール2ml、水2mlを100℃で20分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で5回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物230mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.33(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.68(2H, brs), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.87(2H, bs), 6.02(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

製造例 1 8 4 - 2

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

40

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート230mg、p-フルオロフェニルイソシアネート0.11ml、テトラヒドロフラン6mlを室温で30分攪拌した。反応溶液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し白色固体200mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.22(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.83(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.41(2H, brs), 6.62(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.04-7.14(4H, m), 7.40-7.53(4H, m), 7.72(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.69(1H, s), 8.75(1H, s).

50

実施例 1 8 5

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - { 4 - [(1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン 90mg を酢酸エチルに室温下溶解し、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.05ml を滴下した。析出してくる白色結晶を濾取し目的物 65mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.21(1H, d, J=3.6Hz), 6.38(1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.18(4H, m), 7.34(1H, d, J=3.6Hz), 7.43-7.56(4H, m), 8.06(1H, d, J=5.6Hz), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 11.72(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

10

製造例 1 8 5 - 1

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - [2 - (1 , 1 , 1 - トリメチルシリル) - 1 - エチニル] - 2 - ピリジンアミン

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ヨード - 2 - ピリジンアミン 1.5g、(トリメチルシリル) アセチレン 1.5ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 480mg、ヨウ化第一銅 80mg、ジメチルホルムアミド 3ml、トリエチルアミン 3ml を 100℃ で 35 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ、微褐色粉末の目的物 560mg を得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.30(9H, s), 6.60(1H, d, J=5.6Hz), 6.67(2H, brs), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 8.24(1H, d, J=5.6Hz), 8.52(2H, d, J=8.0Hz).

製造例 1 8 5 - 2

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - [2 - (1 , 1 , 1 - トリメチルシリル) - 1 - エチニル] - 2 - ピリジンアミン 560mg、ヨウ化第一銅 680mg、ジメチルホルムアミド 5ml を還流下 25 分攪拌した。不溶物を濾去した後、反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=2:1 ついで 1:1)を行った。溶媒を減圧留去し淡黄色固体 84mg を得た。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.14(1H, d, J=3.6Hz), 6.78(1H, d, J=5.2Hz), 7.28(2H, d, J=9.2Hz), 7.43(1H, d, J=3.6Hz), 8.21(1H, d, J=5.2Hz), 8.27(2H, d, J=9.2Hz), 11.92(1H, brs).

製造例 1 8 5 - 3

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 84mg、鉄粉 160mg、塩化アンモニウム 320ml、ジメチルホルムアミド 4ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100℃ で 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を褐色油状物として得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.41(1H, d, J=3.6Hz), 6.42(1H, d, J=5.6Hz), 6.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, d, J=3.6Hz), 8.11(1H, d, J=5.6Hz), 10.00(1H, brs).

製造例 1 8 6

N 1 - シクロプロピルカルボニル - N 1 - [3 - (1 - エチニル) - 4 - (4 - { [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

N - (4 - { [2 - アミノ - 3 - (1 - エチニル) - 4 - ピリジル] オキシ } フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液に室温攪拌下でシクロプロパンカルボニルクロリド 57mg を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生

50

成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル）を行った。有機溶媒を減圧留去し残さにメタノールと水を加え固体化させ、白色粉末の目的15mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.97-1.03(8H, m), 1.93-2.02(2H, m), 4.75(1H, s), 6.74(1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.20(4H, m), 7.42-7.49(2H, m), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 8.35(1H, d, J=5.6Hz), 8.72(1H, s), 8.81(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 186-1

3-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1, 1, 1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン560mg、テトラブチルアンモニウムフルオライド(1.0M solution in tetrahydrofuran) 1ml、テトラヒドロフラン2mlを室温で10分攪拌した。塩化アンモニウム水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたガラスフィルターを通した。シリカゲルを酢酸エチルで十分洗い、酢酸エチルを減圧留去し目的物400mgを褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 4.52(1H, s), 6.23(1H, d, J=5.6Hz), 6.46(2H, brs), 7.24(2H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, d, J=5.6Hz), 8.27(2H, d, J=7.2Hz).

製造例 186-2

4-(4-アミノフェノキシ)-3-(1-エチニル)-2-ピリジンアミン

3-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン400mg、鉄粉800mg、塩化アンモニウム1.6g、ジメチルホルムアミド3ml、エタノール1ml、水1mlを100°Cで30分攪拌した。セライト濾過し濾液に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で5回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物260mgを褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 3.63(1H, s), 3.64(2H, brs), 5.12(2H, brs), 5.95(1H, d, J=5.6Hz), 6.69(2H, dd, J=6.4Hz, 2.0Hz), 6.91(2H, dd, J=6.4Hz, 2.0Hz), 7.81(1H, d, J=5.6Hz).

製造例 186-3

N-(4-{[2-アミノ-3-(1-エチニル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-3-(1-エチニル)-2-ピリジンアミン260mg、パラ-フルオロフェニルイソシアネート0.13ml、テトラヒドロフラン5mlを室温下20時間攪拌した。反応溶液に水を加えテトラヒドロフランを留去し、ついで少量の酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した、淡褐色固体200mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 4.53(1H, s), 5.80(1H, d, J=5.6Hz), 6.22(2H, brs), 7.00-7.15(4H, m), 7.40-7.53(4H, m), 7.76(1H, d, J=5.6Hz), 8.69(1H, s), 8.73(1H, s).

実施例 187

N1-シクロプロピル-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドール260mg、水素化ナトリウム(60% in oil) 53mg、ジメチルホルムアミド5mlの溶液に室温攪拌下でフェニル N-シクロプロピルカルバメート120mgを加えた。10分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層にNH typeシリカゲルを加え溶液を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30：1）で精製を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチルに溶解し1N水酸化ナトリウム水で2回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して目的物20mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.57-0.64(2H, m), 0.68-0.75(2H, m), 1.24-1.34(2H, m), 1.55-1.67(4H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.17(2H, t, J=7.2Hz), 2.28(2H, t, J=7.2Hz), 2.55-2.66(2H, m), 2.73-2.80(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 4.47(1H, d, J=3.6Hz), 6.62(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.64(1 50

H, d, J=3.6Hz), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.61(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.12(1H, d, J=5.6Hz), 8.25-8.30(2H, m), 10.40(1H, s).

実施例 188

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [(2 - { [4 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) ブタノイル] アミノ } - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド
フェニル N - (2 - フルオロエチル) カルバメートを用いて実施例 188 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24-1.35(2H, m), 1.57-1.67(4H, m), 1.88(2H, t, J=10.4Hz), 2.17(2H, t, J=7.2Hz), 2.28(2H, t, J=7.2Hz), 2.56-2.55(2H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.55(1H, q, J=4.8Hz), 3.61(1H, q, J=4.8Hz), 4.48(1H, d, J=4.0Hz), 4.52(1H, t, J=4.8Hz), 4.64(1H, t, J=4.8Hz), 6.62(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.4Hz), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.12(1H, d, J=5.6Hz), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.44-8.49(1H, m), 10.41(1H, s).

実施例 189

N 1 - フェニル - 5 - [(2 - { [4 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) ブタノイル] アミノ } - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド
フェニルイソシアネートを用いて実施例 187 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24-1.35(2H, m), 1.57-1.67(4H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.18(2H, t, J=6.8Hz), 2.29(2H, t, J=6.8Hz), 2.56-2.66(2H, m), 3.30-3.40(1H, m), 4.48(1H, d, J=4.4Hz), 6.65(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.77(1H, d, J=3.6Hz), 7.09(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.10-7.16(1H, m), 7.35-7.41(2H, m), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.62-7.67(2H, m), 8.10-8.15(2H, m), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 10.10(1H, s), 10.42(1H, s).

実施例 190

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - { [2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) アセチル] アミノ } - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド
5 - [(2 - { [2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) アセチル] アミノ } - 4 - ピリジル) オキシ] インドールを用いて実施例 188 と同様にして得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63(2H, m), 0.69-0.75(2H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.66-1.74(2H, m), 2.17-2.25(2H, m), 2.64-2.72(2H, m), 2.72-2.80(1H, m), 3.04(2H, s), 3.38-3.49(1H, m), 4.57(1H, d, J=4.4Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.68(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.8Hz), 7.59(1H, d, J=2.8Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.15(1H, d, J=5.6Hz), 8.27-8.82(2H, m), 9.85(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 190-1

5 - [(2 - { [2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) アセチル] アミノ } - 4 - ピリジル) オキシ] インドール

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液中に室温攪拌下にプロモアセチルクロリド 2.14g を加えた。30分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、緑褐色油状物 900mg を得た。得られた油状物 900mg を 4 - ヒドロキシピペリジン 640mg、炭酸カリウム 1.2g、ジメチルホルムアミド 20ml とともに 70℃ で 35分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 3 回、食塩水で 1 回洗浄し次いでシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い出し、溶媒を減圧留去し目的物 530mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.47(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 2.21(2H, t, J=10.00Hz), 2.64-2.74(2H, m), 3.03(2H, s), 3.40-3.50(1H, m), 4.57(1H, d, J=4.0Hz), 6.42(1H, s), 6.63(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.86(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.30(1H, s), 7.42(1H, d, J=2.4Hz), 7.45(1H, d, J=8.8Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 8.12(1H, d, J=5.6Hz), 9.81(1H, s), 11.25(1H, s).

実施例 191

N1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド
 5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドールフェニルとN-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例187と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.45(2H, m), 1.66-1.74(2H, m), 2.21(2H, t, J=10.0Hz), 2.65-2.72(2H, m), 3.04(2H, s), 3.38-3.50(1H, m), 3.55(1H, q, J=4.8Hz), 3.62(1H, q, J=4.8Hz), 4.52(1H, t, J=4.8Hz), 4.56(1H, d, J=4.4Hz), 4.64(1H, t, J=4.8Hz), 6.67(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.40(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(1H, d, J=2.4Hz), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.15(1H, d, J=5.6Hz), 8.30(1H, d, J=8.8Hz), 8.47(1H, t, J=4.8Hz), 9.85(1H, s).

実施例 192

N1-シクロプロピル-5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピオニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド
 5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピオニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドールを用いて実施例187と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.64(2H, m), 0.70-0.76(2H, m), 1.29-1.91(2H, m), 1.62-1.72(2H, m), 1.95-2.06(2H, m), 2.38-2.58(4H, m), 2.63-2.73(2H, m), 2.70-2.80(1H, m), 3.35-3.46(1H, m), 4.51(1H, s), 6.61-6.66(2H, m), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.13(1H, d, J=5.6Hz), 8.25-8.30(2H, m), 10.77(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 192-1

5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピオニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドール

N1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド2.0g、トリエチルアミン2.3ml、テトラヒドロフラン80mlの溶液中に氷冷攪拌下に3-プロモプロピオニルクロリド1.4mlを加えた。10分攪拌した後室温で10分攪拌し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、微黄色油状物1.7gを得た。得られた油状物のうち900mgを4-ヒドロキシピペリジン470mg、炭酸880mg、ジメチルホルムアミド10mlとともに70℃で30分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:3)で精製を行った。溶媒を減圧留去して目的物170mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.29-1.42(2H, m), 1.62-1.72(2H, m), 2.00(2H, t, J=7.2Hz), 2.37-2.55(4H, m), 2.62-2.72(2H, m), 3.35-3.46(1H, m), 4.52(1H, d, J=4.0Hz), 6.42(1H, s), 6.59(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.29(1H, s), 7.41(1H, d, J=2.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.8Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 8.10(1H, d, J=5.6Hz), 10.74(1H, s), 11.22(1H, s).

実施例 193

N1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[4-ピペリジルカルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド160mgをトリフルオロ酢酸10mlに溶解し室温で10分攪拌した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を1回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末86mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.73(2H, m), 1.83-1.91(2H, m), 2.65-2.73(1H, m), 2.77-2.87

(2H, m), 3.22-3.32(2H, m), 3.55(1H, q, J=5.2Hz), 3.62(1H, q, J=5.2Hz), 4.52(1H, t, J=5.2Hz), 4.64(1H, t, J=5.2Hz), 6.67(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.96(1H, d, J=3.6Hz), 8.16(1H, d, J=5.6Hz), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, t, J=5.2Hz), 10.59(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 193-1

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2 - { [(1-tert-ブチルオキシカルボニル - 4-ピペリジル) カルボニル] アミノ } - 4-ピリジル) オキシ] - 1H-1-インドールカルボキサミド

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1H-1-インドールカルボキサミド 500mg、1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 440mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (B o p R e a g e n t) 840mg、トリエチルアミン 0.44ml、ジメチルホルムアミド 10ml を室温で 17 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 160mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.28-1.40(2H, m), 1.36(9H, s), 1.64-1.72(2H, m), 2.54-2.80(3H, m), 3.55(1H, q, J=5.2Hz), 3.61(2H, q, J=5.2Hz), 3.86-3.96(2H, m), 4.52(1H, t, J=5.2Hz), 4.64(1H, t, J=5.2Hz), 6.66(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H, t, J=5.2Hz), 10.49(1H, s).

実施例 194

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2 - { [(1-メチル-4-ピペリジル) カルボニル] アミノ } - 4-ピリジル) オキシ] - 1H-1-インドールカルボキサミド

N 1 - シクロプロピル - 5 - ({ 2 - [(4-ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4-ピリジル } オキシ) - 1H-1-インドールカルボキサミド 70mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.1ml、酢酸 20mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温で 5 分攪拌し、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 70mg を加えさらに 10 分攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。NH type シリカゲルをグラスフィルターにしき抽出液を通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い酢酸エチル層を合わせて減圧留去し無色粉末 40mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.45-1.56(2H, m), 1.59-1.68(2H, m), 1.73-1.83(2H, m), 2.09(3H, s), 2.30-2.40(1H, m), 2.69-2.77(2H, m), 3.56(1H, q, J=5.2Hz), 3.62(1H, q, J=5.2Hz), 4.52(1H, t, J=5.2Hz), 4.64(1H, t, J=5.2Hz), 6.65(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(1H, d, J=2.4Hz), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.13(1H, d, J=5.6Hz), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H, t, J=5.2Hz), 10.41(1H, s).

実施例 195

N 1 - シクロプロピル - 5 - ({ 2 - [(4-ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4-ピリジル } オキシ) - 1H-1-インドールカルボキサミド

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - { [(1-tert-ブチルオキシカルボニル - 4-ピペリジル) カルボニル] アミノ } - 4-ピリジル) オキシ] - 1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 193 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.59-0.66(2H, m), 0.67-0.75(2H, m), 1.30-1.43(2H, m), 1.54-1.62(2H, m), 2.36-2.45(2H, m), 2.45-2.54(1H, m), 2.73-2.80(1H, m), 2.86-2.94(2H, m), 6.60-6.67(2H, m), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(1H, d, J=2.4Hz), 7.92(1H, d, J=2.4Hz), 8.13(1H, d, J=5.6Hz), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, s), 10.36(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 195-1

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - { [1-tert-ブチルオキシカルボニル - 4-

ピペリジル) カルボニル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドを用いて、製造例 1 9 3 - 1 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.70-0.75(2H, m), 1.28-1.42(11H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.55-2.82(4H, m), 3.87-3.97(2H, m), 6.64-6.68(2H, m), 7.03(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 8.27(1H, s), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 10.48(1H, s).

実施例 1 9 6

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - { [(1 メチル - 4 - ピペリジル) カルボニル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 10

N 1 - シクロプロピル - 5 - ({ 2 - [(4 - ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4 - ピリジル} オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドを用いて、実施例 1 9 4 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.65(2H, m), 0.70-0.76(2H, m), 1.43-1.56(2H, m), 1.59-1.68(2H, m), 1.70-1.81(2H, m), 2.09(3H, s), 2.30-2.40(1H, m), 2.69-2.80(3H, m), 6.62-6.70(2H, m), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.13(1H, d, J=5.6Hz), 8.27-8.83(2H, m), 10.41(1H, s).

実施例 1 9 7

N 1 - フェニル - 5 - [(2 - { [(1 メチル - 4 - ピペリジル) カルボニル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 20

N 1 - フェニル - 5 - ({ 2 - [(4 - ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4 - ピリジル} オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドを用いて実施例 1 9 4 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44-1.56(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 1.73-1.82(2H, m), 2.09(3H, s), 2.30-2.44(1H, s), 2.69-2.76(2H, s), 6.66-6.70(1H, m), 6.77(1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.15(2H, m), 7.35-7.45(3H, m), 7.60-7.68(3H, m), 8.10-8.18(2H, m), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 10.10(1H, s), 10.42(1H, s).

中間体以下のようにして得た。

製造例 1 9 7 - 1

N 1 - フェニル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - インドール 3.0g を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム (60% in oil) 28mg を加え 5 分攪拌した後、フェニルイソシアネート 1.6g を加え 20 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層で水を洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。3.4g の無色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.77(1H, d, J=2.4Hz), 5.85(2H, s), 6.14(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.75(1H, d, J=4.0Hz), 7.06(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.13(1H, dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 7.36-7.43(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 8.10(1H, d, J=4.0Hz), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 10.08(1H, s). 40

製造例 1 9 7 - 2

t e r t - ブチル 4 - { [(4 - { [1 - (アニリノカルボニル) - 1 H - 5 - インドリル] オキシ} - 2 - ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1 - ピペリジンカルボキシレート

N 1 - フェニル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドを用いて、製造例 1 9 3 - 1 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.38-1.41(11H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.52-2.75(3H, m), 3.87-3.97(2H, m), 6.68(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.77(1H, d, J=3.6Hz), 7.09(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7 50

.13(1H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz),7.38(2H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz),7.43(1H,d,J=2.4Hz),7.61(1H,d,J=2.4Hz),7.65(2H,d,J=7.2Hz),8.13(1H,d,J=3.6Hz),8.15(1H,d,J=5.6Hz),8.27(1H,d,J=8.8Hz),10.10(1H,s),10.50(1H,s).

製造例 197-3

N 1-フェニル-5-({ 2-[(4-ピペリジルカルボニル) アミノ] -4-ピリジル } オキシ) -1 H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4- { [(4- { [1-(アニリノカルボニル) -1 H-5-インドリル] オキシ} -2-ピリジル) アミノ] カルボニル} -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 193 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32-1.43(2H,m), 1.55-1.63(2H,m), 2.37-2.53(3H,m), 2.88-2.95(2H,m), 6.67(1H,dd,J=5.6Hz,2.4Hz), 6.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.09(1H,dd,J=8.8Hz,2.4Hz), 7.13(1H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz), 7.38(2H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz), 7.43(1H,2.4Hz), 7.62-7.67(3H,m), 8.13(1H,d,J=3.6Hz), 8.15(1H,d,J=5.6Hz), 8.27(1H,d,J=8.8Hz), 10.10(1H,bs), 10.40(1H,s).

実施例 198

N 1-フェニル-5- { [2-({ [(1-シクロプロピルメチル) -4-ピペリジル] カルボニル} アミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミド

N 1-フェニル-5-({ 2-[(4-ピペリジルカルボニル) アミノ-4-ピリジル] オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミドとシクロプロパンカルボキシアルデヒドを用いて、実施例 194 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.00-0.06(2H,m), 0.39-0.45(2H,m), 0.72-0.82(1H,m), 1.46-1.59(2H,m), 1.60-1.70(2H,m), 1.80-1.90(2H,m), 2.10(2H,d,J=6.0Hz), 2.33-2.43(1H,m), 2.90-3.00(2H,m), 6.67(1H,dd,J=5.6Hz,2.4Hz), 6.76(1H,d,J=3.6Hz), 7.06-7.16(2H,m), 7.35-7.45(3H,m), 7.60-7.68(3H,m), 8.12(1H,d,J=3.6Hz), 8.14(1H,d,J=5.6Hz), 8.27(1H,d,J=8.8Hz), 10.09(1H,s), 10.40(1H,s).

実施例 199

N-(4-{4-[(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ピリジル) -1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4- { [(4- { 4-[(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] カルボニル} -1-ピペリジンカルボキシレート 120mg をトリフルオロ酢酸 5ml に溶かし室温で 5 分攪拌した。重曹水と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去した。残さにテトラヒドロフラン 5ml、酢酸 26mg、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 92mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.5ml を加え室温で 10 分攪拌した。反応溶液に重曹水と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、ついで NH type シリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い、酢酸エチル層を合わせて減圧留去し、残さを酢酸エチルとヘキサンより固体化させ無色粉末 80mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.48-1.62(2H,m), 1.62-1.72(2H,m), 1.76-1.86(2H,m), 2.12(3H,s), 2.34-2.44(1H,m), 2.72-2.81(2H,m), 6.68(1H,dd,J=5.6Hz,2.4Hz), 6.98(1H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz), 7.15(1H,dd,J=8.8Hz,2.4Hz), 7.29(2H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz), 7.38(1H,d,J=2.4Hz), 7.46(2H,d,J=7.2Hz), 7.66(1H,d,J=2.4Hz), 8.17(1H,d,J=5.6Hz), 8.22(1H,d,J=8.8Hz), 8.38(1H,s), 8.42(1H,s), 10.49(1H,s).

製造例 199-1

t-ブチル 4-({ [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2-ピリジル] アミノ } カルボニル) -1-ピペリジンカルボキシレート

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン 600mg、1-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 700mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシストリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (B o p R e a g e n t) 1.4g、トリエチルアミン 0.71ml、ジメチルホルムアミド 10ml を 60℃ で

10

20

30

40

50

3.5時間ついで室温で19時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）にて精製した。600mgの赤褐色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.30-1.45(11H, m), 1.65-1.74(2H, m), 2.56-2.76(3H, m), 3.88-4.03(2H, m), 5.37(2H, s), 6.59(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.82-6.88(2H, m), 6.07(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.48(1H, s).

製造例 199-2

4-({[4-(3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル)アミノ]フェノキシ]-2-ピリジル]アミノ}カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

10

4-({[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート660mg、ピリジン0.14ml、テトラヒドロフラン10mlの溶液中に室温攪拌下でフェニルクロロホルメート0.21mlを加え13時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）にて精製した。500mgの無色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.30-1.45(11H, m), 1.67-1.77(2H, m), 2.58-2.80(2H, m), 3.88-4.00(2H, m), 6.71(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.17-7.28(4H, m), 7.37-7.46(3H, m), 7.67(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.78(1H, bs), 10.58(1H, s).

20

製造例 199-3

4-({[4-(4-[(アニリノカルボニル)アミノ]-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-({[4-(3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル)アミノ]フェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート250mg、アニリン84mg、ジメチルホルウアミド3mlを130℃で70分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）した。溶媒を減圧留去し無色油状物120mgを得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.28-1.45(11H, m), 1.67-1.75(2H, m), 2.57-2.80(3H, m), 3.87-4.03(2H, m), 6.69(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.93(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.28(2H, dd, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.36(1H, s), 9.33(1H, s), 10.55(1H, s).

実施例 200

N-4-[4-(3-クロロ-4-({[シクロプロピルアミノ]カルボニル}アミノ)フェノキシ)-2-ピリジル]-1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

4-({[4-(3-クロロ-4-({[シクロプロピルアミノ]カルボニル}アミノ)フェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例199と同様にして目的物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.38-0.48(2H, brs), 0.60-0.70(2H, m), 1.50-1.85(6H, m), 2.11(3H, s), 2.33-2.45(1H, m), 2.45-2.58(1H, m), 2.70-2.80(2H, m), 6.66(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.46(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 200-1

4-({[4-(3-クロロ-4-({[シクロプロピルアミノ]カルボニル}アミノ)フェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

50

製造例 199-2 で合成した原料に対しシクロプロピルアミンを用いて製造例 199-3 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.44(2H, m), 0.60-0.68(2H, m), 1.30-1.44(11H, m), 1.67-1.74(2H, m), 2.50-2.80(4H, m), 3.88-4.00(2H, m), 6.67(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.09(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.16(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 7.92(1H, s), 8.16(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.54(1H, s).

実施例 201

N4-[4-(3-クロロ-4-{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-4-ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4-{[4-(3-クロロ-4-{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート 320mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 5 分攪拌した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を 1 回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末 240mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.36-1.48(2H, m), 1.58-1.66(2H, m), 2.39-2.58(3H, m), 2.89-2.98(2H, m), 6.67(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.09-7.18(3H, m), 7.38(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.44-7.50(2H, m), 7.66(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.15(2H, m), 8.36(1H, s), 9.48(1H, s), 10.44(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 201-1

t-ブチル 4-{[4-(3-クロロ-4-{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]アミノ}カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート

製造例 199-2 で合成した原料に対しパラ-フルオロアニリンを用いて製造例 199-3 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32-1.46(11H, m), 1.66-1.75(2H, m), 2.56-2.78(3H, m), 3.88-4.00(2H, m), 6.69(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.10-7.18(3H, m), 7.38(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.43-7.50(2H, m), 7.64(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.17-8.23(2H, m), 8.37(1H, s), 9.45(1H, s), 10.55(1H, s).

実施例 202

N4-[4-(3-クロロ-4-{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

N4-[4-(3-クロロ-4-{[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-4-ピペリジンカルボキサミドを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.48-1.60(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 1.74-1.83(2H, m), 2.11(3H, s), 2.33-2.43(1H, m), 2.70-2.78(2H, m), 6.68(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.10-7.20(3H, m), 7.39(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.44-7.50(2H, m), 7.65(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.16-8.23(2H, m), 8.33(1H, s), 9.41(1H, s), 10.47(1H, s).

実施例 203

N1-(4-{4-[[(アニリノカルボニル)アミノ]-3-クロロフェノキシ]-2-ピリジル}-2-(1-メチル-4-ピペリジン)アセトアミド

tert-ブチル 4-{2-[4-{4-[[(アニリノカルボニル)アミノ]-3-クロロフェノキシ]-2-ピリジル]アミノ}-2-オキソエチル}-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10-1.20(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.72-1.80(2H, m), 2.08(3H, s), 2.24(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.63-2.72(2H, m), 6.66(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.97(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.14(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.28(2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.39(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.40(1H, s), 9.42(1H, s), 10.48(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 203-1

tert-ブチル 4- (2- { [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2-ピリジル] アミノ} -2-オキソエチル) -1-ピペリジンカルボキシレート

2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン1.0g、Bop reagent 1.9g、トリエチルアミン1.2ml、2- [1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリジル] 酢酸1.0gジメチルホルムアミド10mlを60℃で2時間ついで室温で18時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。淡褐色油状物570mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95-1.07(2H, m), 1.36(9H, s), 1.53-1.62(2H, m), 1.30-1.43(1H, m), 2.25(2H, d, J=7.2Hz), 2.55-2.75(2H, m), 3.80-3.92(2H, m), 5.37(2H, s), 6.58(1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4Hz), 6.80-6.90(2H, m), 7.07(1H, d, J=2.4Hz), 7.61(1H, d, J=2.4Hz), 8.11(1H, d, J=5.6 Hz), 10.43(1H, s).

10

製造例 203-2

tert-ブチル 4- {2- [(4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4- (2- { [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2-ピリジル] アミノ} -2-オキソエチル) -1-ピペリジンカルボキシレート570mg、ピリジン110mg、ジメチルホルムアミド5mlの溶液に、室温攪拌下、フェニルクロロホルメート210mgを滴下し30分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、食塩水で1回洗浄し、シリカゲルを加えて溶液を減圧留去した。このシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ついで酢酸エチル) を行った。tert-ブチル 4- {2- [(4- {3-クロロ-4- [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレートの淡黄色油状物440mgを得た。この油状物にアニリン71mg、ジメチルホルムアミド5mlを加え130℃で15分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、NH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物180mgを得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94-1.06(2H, m), 1.36(9H, s), 1.53-1.61(2H, m), 1.80-1.92(1H, m), 2.27(2H, d, J=6.8Hz), 2.55-2.75(2H, m), 3.80-3.90(2H, m), 6.67(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.98(1H, dd, J=7.2Hz, 7.2Hz), 7.15(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.28(2H, dd, J=7.2Hz, 7.2Hz), 7.39(1H, d, J=2.4Hz), 7.45(2H, d, J=7.2Hz), 7.67(1H, s), 8.17(1H, d, J=5.6Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, s), 9.38(1H, s), 10.50(1H, s).

30

実施例 204

N1-フェニル-5- [(2- { [2- (1-メチル-4-ピペリジル) アセチル] アミノ} -4-ピリジル) オキシ] -1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4- {2- [(4- { [1- (アニリノカルボニル) -1H-5-インドリル] オキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例199と同様にして目的物を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08-1.20(2H, m), 1.48-1.66(3H, m), 1.71-1.80(2H, m), 2.07(3H, s), 2.22(2H, d, J=7.2Hz), 2.62-2.69(2H, m), 6.65(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.77(1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.16(2H, m), 7.38(2H, dd, J=7.2Hz, 7.2Hz), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.60-7.68(2H, m), 8.10-8.17(2H, m), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 10.09(1H, s), 10.43(1H, s).

40

中間体は以下のようにして得た。

製造例 204-1

tert-ブチル 4- {2- [(4- { [1- (アニリノカルボニル) -1H-5-インドリル] オキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレート

N1-フェニル-5- [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] -1H-1-インドール

50

カルボキサミド500mg、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル]酢酸350mg、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート640mg、トリエチルアミン0.4ml、ジメチルホルムアミド5mlを60℃で1時間ついで室温で19時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、食塩水で1回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン：酢酸エチル=1：1ついで酢酸エチル)を行った。無色油状物220mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92-1.08(2H, m), 1.36(9H, s), 1.50-1.62(2H, m), 1.77-1.90(1H, m), 2.24(2H, d, J=6.8Hz), 2.55-2.77(2H, m), 3.78-3.93(2H, m), 6.66(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.77(1H, d, J=3.6Hz), 7.08-7.16(2H, m), 7.35-7.46(3H, m), 7.60-7.68(3H, m), 8.10-8.18(2H, m), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 10.09(1H, s), 10.44(1H, s).

実施例 205

N 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(1-メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド
tert-ブチル 4-{[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1H-5-インドリル]オキシ}-2-ピリジル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボキシレート260mgをトリフルオロ酢酸5mlにとかし、室温で5分攪拌した。重曹水、5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去しN 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドの微黄色固体200mgを得た。この固体にホルムアルデヒド(37% in water) 0.5ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド170ml、酢酸50mg、テトラヒドロフラン5mlを加え室温で10分攪拌した。重曹水、5N-水酸化ナトリウム水を加えた酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で1回洗浄した。こうして得られた酢酸エチル溶液をNH typeシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し微黄色油状物210mgを得た。この油状物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から固体化させ90mgの粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44-1.56(2H, m), 1.60-1.68(2H, m), 1.73-1.82(2H, m), 2.09(3H, s), 2.30-2.45(1H, m), 2.70-2.76(2H, m), 6.69(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 7.14(1H, dd, J=7.2Hz, 7.2Hz), 7.22(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.34-7.42(3H, m), 7.60-7.66(3H, m), 8.17(1H, d, J=5.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.8Hz), 8.38(1H, s), 10.12(1H, s), 10.45(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 205-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール
5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドール1.0g、N-クロロスクシンイミド650mg、イソプロパノール20mlを80℃で25分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をNH typeシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し赤褐色油状物1.3gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.73(1H, d, J=2.4Hz), 5.82(2H, s), 6.13(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.93(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.48(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, d, J=2.4Hz), 7.75(1H, d, J=5.6Hz), 11.48(1H, s).

製造例 205-2

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール1.3g、水素化ナトリウム180mg、ジメチルホルムアミド15mlの溶液に室温下にフェニルイソシアネートを滴下し、20分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液にシリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン：酢酸エチル=1：1

ついで酢酸エチル)を行った。淡赤色油状物380mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.79(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.89(2H, s), 6.16(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.12-7.20(2H, s), 7.28(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.35-7.42(2H, m), 7.64(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.35(1H, s), 10.09(1H, s).

製造例 205-3

tert-ブチル 4- { [(4- { [1- (アニリノカルボニル) -3-クロロ-1H-5-インドリル] オキシ} 2-ピリジル) アミノ] カルボニル} -1-ペリジンカルボキシレート

N1-フェニル-5- [(2- { [2-アミノ-4-ピリジル] オキシ} -3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例204-1と同様にして目的物を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30-1.43(11H, m), 1.65-1.73(2H, m), 2.55-2.75(3H, m), 3.87-4.00(2H, m), 6.70(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.32-7.42(3H, m), 7.60-7.67(3H, m), 8.17(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38(1H, s), 10.12(1H, s), 10.53(1H, s).

実施例 206

N- (4-フルオロフェニル) -N' - (4- { [2- (2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル) -4-ピリジル] オキシ} フェニル) ウレア

N- (4-フルオロフェニル) -N' - (4- { [2- (4-クロロブチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} フェニル) ウレア56mg、炭酸カリウム46mg、ジメチルホルムアミド2mlを150℃で15分攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い、有機層を減圧留去した。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体化を濾取した。微褐色粉末21mgを得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.98(2H, tt, $J=7.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 2.50(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.95(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.05-7.15(4H, m), 7.45(2H, dd, $J=8.4\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 8.22(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.77(1H, s), 8.83(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 206-1

4- { [2- (4-クロロブチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} アニリン 30

2-アミノ-4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン300mg、4-クロロブチルクロリド0.18ml、トリエチルアミン0.77ml、ジメチルホルムアミド1ml、テトラヒドロフラン1mlを室温で10分攪拌し、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1ついで2:1ついで1:1) した。溶媒を減圧留去し得られた残さ150mgに鉄粉300mg、塩化アンモニウム600mg、DMF 2ml、エタノール1ml、水1mlを100℃にて20分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で5回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物110mgを油状物として得た。

1- {2-クロロ-4- [6- [4- (2-ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3-シクロプロピルウレア17mgから実施例153と同様の方法で表題化合物2mgを得た。 40

MS Spectrum(ESI): 549(M+1),

製造例 160-1

4- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル] フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.95(2H, tt, $J=6.8\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$), 2.48(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.10(2H, brs), 6.55(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$), 6.59(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.79(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$). 50

製造例 206-2

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(4-クロロブチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア

4-{[2-(4-クロロブチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}アニリン100mg、p-フルオロフェニルイソシアネート0.037ml、テトラヒドロフラン3mlを室温で25分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液にNH Typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH Typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=1：1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物を56mgを白色固体として得た。

10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.95(2H, tt, J=7.2Hz, 7.2Hz), 2.46(2H, t, J=7.2Hz), 3.62(2H, t, J=7.2Hz), 6.63(1H, d, J=5.6Hz), 7.04-7.16(4H, m), 7.40-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.15(1H, d, J=5.6Hz), 8.71(1H, s), 8.76(1H, s), 10.52(1H, brs).

実施例 207

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシアニリン130mg、フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート110mg、ジメチルスルホキシド3mlを80℃で30分間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水で5回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した。130mgの淡褐色固体を得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68(1H, m), 1.80-1.93(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.05-2.18(2H, m), 3.25-3.35(1H, m), 6.64(1H, d, J=5.6Hz), 7.06-7.17(3H, m), 7.36(1H, d, J=1.6Hz), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, s), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 9.15(1H, brs), 10.29(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 207-1

N1-シクロブタンカルボニル-N1-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロブタンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン1.0g、シクロブチルクロリド1.1g、トリエチルアミン1.9ml、テトラヒドロフラン20mlを室温で40分攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出した後、抽出溶液を減圧留去し残さをNHtypeシリカゲルを充填したカラム（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製した。こうして得られたものをさらにシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1ついで3：1）で精製した。最初に溶出されてきたものが目的物であった。無色油状物720mgが得られた。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62-1.96(8H, m), 2.10-2.23(4H, m), 3.35-3.45(2H, m), 7.20(1H, d, J=5.6Hz), 7.23(1H, s), 7.40(2H, d, J=9.2Hz), 8.33(2H, d, J=9.2Hz), 8.49(1H, d, J=5.6Hz).

2番目に溶出されてきたのは2-シクロブタンカルボニルアミノ-(4-ニトロフェノキシ)ピリジンであった。白色結晶560mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66-1.80(1H, m), 1.80-1.94(1H, m), 1.98-2.20(4H, m), 3.26-3.36(1H, m), 6.83(1H, d, J=5.6Hz), 7.38(2H, d, J=9.2Hz), 7.81(1H, s), 8.27(1H, d, J=5.6Hz), 8.31(2H, d, J=9.2Hz).

40

製造例 207-2

4-(4-アミノフェノキシ)-2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン

N1-シクロブタンカルボニル-N1-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロブタンカルボキサミド720mg、鉄粉1.4g、塩化アンモニウム2.4g、ジメチルホルムアミド52ml、エタノール2ml、水1mlを100℃にで15分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で5回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体を濾取した。130mgの固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68-1.80(1H, m), 1.80-1.93(1H, m), 1.96-2.19(4H, m), 3.23-3.34

50

(1H, m), 5.10(2H, brs), 6.55(1H, d, J=5.6Hz), 6.59(2H, d, J=8.4Hz), 6.79(2H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, s), 8.07(1H, d, J=5.6Hz), 10.22(1H, brs).

実施例 208

N1-[4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-3-クロロフェノキシ]-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン2.6g、シクロプロパンカルボニルクロリド2.3g、トリエチルアミン4.6ml、テトラヒドロフラン30mlを室温で10分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し褐色油状物3.69gを得た。こうして得た油状物のうち900mgをトリエチルアミン0.37ml、テトラヒドロフラン10mlとともに攪拌下、室温でフェニルクロロホルメイト0.3mlを滴下した。15分攪拌した後シクロプロピルアミン1mlを加えさらに22時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)を行った。目的物の褐色固体38mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.52(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 0.70-0.85(4H, m), 1.91-2.00(1H, m), 2.50-2.70(1H, m), 6.67(1H, dd, J=5.6Hz, 2.8Hz), 7.11(1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.8Hz), 7.33(1H, d, J=2.8Hz), 7.61(1H, d, J=2.8Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=5.6Hz), 8.20(1H, d, J=8.4Hz), 10.84(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 208-1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン

公知化合物である2-アミノ-4-クロロピリジン5.0g、4-アミノ-3-クロロフェノール11g、水素化ナトリウム(60% in oil)3.1g、ジメチルスルホキシド80mlを160℃で9.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で5回洗浄した。抽出溶液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い出し、酢酸エチル層を合わせて溶媒を減圧留去した。濃紫色固体5.1gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.32(2H, s), 5.72(1H, s), 5.86(2H, bs), 6.07(1H, d, J=6.4Hz), 6.83(2H, s), 7.01(1H, s), 7.72(1H, d, J=6.4Hz).

実施例 209

N1-[5-ブromo-4-(4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N1-[5-ブromo-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド67mg、ピリジン52mg、ジメチルホルムアミド5mlを0℃に冷却しフェニルクロロホルメイト54mgを加えた。40分後にシクロプロパンカルボニルクロリド80mgを加え60℃で20分攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶媒にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製した。残さにメタノールを加え目的物11mgを白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40(2H, brs), 0.65(2H, m), 0.72(4H, brs), 1.90(1H, brs), 2.55(1H, brs), 7.11(1H, d, J=9.2Hz), 7.19(1H, s), 7.38(1H, s), 7.56(1H, s), 7.96(1H, s), 8.22(1H, d, J=9.2Hz), 8.42(1H, s), 10.94(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 209-1

2-アミノ-3-ブromo-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン1.0g、N-ブromosクシンイミド0.78g、イソプロパノール10mlを環流下15分攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

10

20

30

40

50

ン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物400mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.39(2H, brs), 5.68(1H, s), 6.06(2H, brs), 6.85(1H, s), 6.86(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.90(1H, s).

製造例 209-2

N1-[5-ブロモ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-3-ブロモ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン400mg、トリエチルアミン0.53ml、テトラヒドロフラン5mlの溶液中に攪拌下室温でシクロプロパンカルボニルクロリド260mgを加えた。40分後にシリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物67mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.66-1.00(8H, m), 1.85-1.96(2H, m), 5.45(2H, brs), 6.77(1H, s), 6.84(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.17(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.66(1H, s).

実施例 210

N1-[4-(3,5-ジクロロ-4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N1-[4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)-2-ピリジル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド96mg、ピリジン0.076ml、ジメチルホルムアミド5mlの溶液中に室温下でフェニルクロロフォルメート110mgを加えた。30分攪拌した後シクロプロピルアミン0.5mlを加え70℃で10分加温した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。残さにメタノールを加え固体化させ目的物4.8mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.42(2H, s), 0.57-0.66(2H, m), 0.70-0.83(4H, m), 1.92-2.01(1H, m), 2.43-2.53(1H, m), 6.62(1H, s), 6.71(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.39(2H, s), 7.69(1H, s), 7.89(1H, s), 8.22(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.89(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 210-1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン700mg、N-クロロスクシンイミド0.44g、イソプロパノール10mlを80℃で1時間攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。褐色油状物120mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.47(2H, brs), 5.73(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.90(2H, brs), 6.09(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.13(2H, s), 7.75(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

製造例 210-2

N1-[4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)-2-ピリジル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)ピリジン120mg、トリエチルアミン0.19ml、テトラヒドロフラン5mlの溶液中に室温攪拌下、シクロプロパンカルボニルクロリド93mgを加えた。20分後、シリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。褐色油状物120mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.82-0.98(8H, m), 1.86-1.96(2H, m), 5.55(2H, brs), 6.95(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.03(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.24(2H, s), 8.38(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 211

N 1-シクロプロピル-5-({2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド100mg、トリエチルアミン49mgを溶解したテトラヒドロフラン溶液に0℃にてシクロプロパンカルボニルクロリド51mgを加えた。20分攪拌した後、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）を行った。残さに水を加え目的物の白色固体19mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63(2H, m), 0.68-0.75(2H, m), 0.83-0.96(6H, m), 1.86-1.94(2H, m), 2.73-2.80(1H, m), 6.66(1H, d, J=3.6Hz), 6.91(1H, d, J=5.6Hz), 6.98(1H, d, J=2.4Hz), 7.08(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.41(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.26-8.32(2H, m), 8.38(1H, d, J=5.6Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 1-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール

2-アミノ-4-クロロピリジン2.0g、5-ヒドロキシインドール4.1g、水素化ナトリウム(60% in oil) 1.25g、ジメチルスルホキシド20mlを160℃で9.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）で精製した。溶媒を減圧留去し残さに少量の酢酸エチルを加えて固体を濾取した。淡褐色固体490mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.72(1H, d, J=2.0Hz), 5.78(2H, brs), 6.10(1H, d, J=5.6Hz), 6.41(1H, d, J=2.0Hz), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, s), 7.36-7.7.44(2H, m), 7.73(1H, d, J=5.6Hz), 11.15(1H, s).

製造例 2 1 1-2

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール150mgを溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil) 28mgを加え5分攪拌した後、0℃に冷却しフェニル N-シクロプロピルカルバメート124mgを加え30分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、塩化アンモニウム水で1回洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）にて精製した。2.4gの無色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64(2H, m), 0.68-0.76(2H, m), 2.72-2.79(1H, m), 5.74(1H, d, J=2.4Hz), 5.83(2H, brs), 6.12(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.64(1H, d, J=3.6Hz), 7.01(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.32(1H, d, J=2.4Hz), 7.75(1H, d, J=5.6Hz), 7.84(1H, d, J=3.6Hz), 8.24(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz).

実施例 2 1 2

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-({2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド190mg、塩化アンモニウム660mg、ジメチルホルムアミド5ml、水5ml、エタノール5mlを100℃で1時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、水で6回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後溶媒を減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え固体化させ濾取した。白色粉末66mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.64(2H, m), 0.66-0.78(6H, m), 1.88-1.89(1H, m), 2.72-2.80(1H, m), 6.63-6.69(2H, m), 7.04(1H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, s), 7.56(1H, s), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.28(1H, s), 10.65(1H, s).

実施例 2 1 3

N 1-シクロプロピル-5- { [2- (2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1 H-1-ピロリル) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3-A)

N 1-シクロプロピル-5- { [2- (ジアセチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3-B)

N 1-シクロプロピル-5- { [2- (アセチルアミノ-4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3-C)

N 1-シクロプロピル-5- [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] -1 H-1-インドールカルボキサミド 830mg、無水コハク酸 270mg、トルエン 30ml を 30 分環流した。この反応溶液に無水酢酸 50ml、酢酸ナトリウム 82mg を加え 80℃ で 15 分攪拌した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。2 番目に溶出されてきたものが N 1-シクロプロピル-5- { [2- (2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1 H-1-ピロリル) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミドであった。無色粉末 4 4 0 m g を得た。

(実施例 2 1 3-A)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63(2H, m), 0.70-0.75(2H, m), 2.70-2.80(1H, m), 2.71(4H, s), 6.66(1H, d, J=3.6Hz), 6.76(1H, d, J=2.4Hz), 7.03(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 7.10(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.29(1H, s), 8.30(1H, d, J=9.2Hz), 8.42(1H, d, J=5.6Hz).

1 番目に溶出されてきたものが N 1-シクロプロピル-5- { [2- (ジアセチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミド、と N 1-シクロプロピル-5- { [2- (アセチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミドの混合物であった。この混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール= 5 0 : 1) にて精製した。最初に溶出されてきたのが N 1-シクロプロピル-5- { [2- (ジアセチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミドであった。白色粉末 4 5 m g を得た。

(実施例 2 1 3-B)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63(2H, m), 0.70-0.75(2H, m), 2.13(6H, s), 2.74-2.80(1H, m), 6.66(1H, d, J=3.6Hz), 6.96(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 7.09(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.28(1H, s), 8.30(1H, d, J=9.2Hz), 8.38(1H, d, J=5.6Hz).

2 番目に溶出されたのが N 1-シクロプロピル-5- { [2- (アセチルアミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミドであった。酢酸エチル、ヘキサンより固体化し、2 8 m g を得た。

(実施例 2 1 3-C)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63(2H, m), 0.70-0.75(2H, m), 2.00(3H, s), 2.72-2.80(1H, m), 6.62(1H, d, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 7.04(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(1H, s), 7.87(1H, d, J=3.6Hz), 8.13(1H, d, J=9.2Hz), 8.25-8.30(2H, m), 10.47(1H, s).

実施例 2 1 4

N 1-シクロプロピル-5- { [2- ({ [2-クロロエチルアミノ] カルボニル} アミノ) -4-ピリジル] オキシ} -1 H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5- [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] -1 H-1-インドールカルボキサミド 400mg、2-クロロエチルイソシナネート 150mg、テトラヒドロフラン 5ml を 80℃ で 1.5 時間攪拌した、室温に戻しシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。280mg の無色粉末を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57-0.63(2H, m), 0.70-0.75(2H, m), 2.73-2.80(1H, m), 3.42(2H, q

, J=6.0Hz), 3.61(2H, t, J=6.0Hz), 6.52(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.35(1H, d, J=2.4Hz), 7.86(1H, d, J=3.6Hz), 8.04(1H, d, J=5.6Hz), 8.27(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, brs), 9.19(1H, s).

実施例 2 1 5

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - ({ 2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 4 - ピリジル } オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 400mg、トリエチルアミン 0.53ml を溶解したテトラヒドロフラン溶液に室温にてシクロプロパンカルボニルクロリド 330mg を加えた。15分攪拌した後、水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ついでシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し 490mg の油状物を得た。この残さに塩化アンモニウム 1.5g、ジメチルホルムアミド 10ml、水 10ml、エタノール 10ml を加え、110℃で1.5時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル）を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 180mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.64-0.80(4H, m), 1.88-1.97(1H, m), 3.50-3.65(2H, m), 4.52(1H, t, J=4.8Hz), 4.64(1H, t, J=4.8Hz), 6.65(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.69(1H, d, J=3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.57(1H, d, J=2.4Hz), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 8.47(1H, t, J=5.6Hz), 10.77(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 5 - 1

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1 H - インドール 2.0g、ジメチルホルムアミド 30ml の溶液に室温で、水素化ナトリウム (60% in oil) 360mg を加えた。5分攪拌した後氷浴につけ冷却下でフェニル N - (2-フルオロエチル) カルバメート 1.8g を加えた。室温に戻し30分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル層を重曹水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し微褐色粉末 1.93g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.52-3.64(2H, m), 4.52(1H, t, J=4.8Hz), 4.64(1H, t, J=4.8Hz), 5.75(1H, d, J=2.4Hz), 5.82(2H, brs), 6.12(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.68(1H, d, J=3.6Hz), 7.02(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.33(1H, d, J=2.4Hz), 7.76(1H, d, J=5.6Hz), 7.92(1H, d, J=3.6Hz), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.44(1H, t, J=5.2Hz).

実施例 2 1 6

N 1 - シクロプロピル - 5 - (4 - { [2 - (2-オキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - (4 - { [2 - (2-オキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ } - 1 H - 1 - インドール 130mg を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム (60% in oil) 19mg を加え、ついでフェニル N - シクロプロピルカルバメート 82mg を加えた。10分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 25mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63(2H, m), 0.68-0.75(2H, m), 1.97(2H, tt, J=6.4Hz, 6.4Hz), 2.47(2H, t, J=6.4Hz), 2.73-2.80(1H, m), 3.94(2H, t, J=6.4Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.71(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.81(1H, d, J=2.4Hz), 7.86(1H, d, J=3.6Hz), 8.22(1H, d, J=5.6Hz), 8.27(1H, brs), 8.28(1H, d, J=8.8Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 1 6 - 1

5 - (4 - { [2 - (2 - オキシテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドール

N 1 - シクロプロピル - 5 - [(2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 1.0g、トリエチルアミン 1.1ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液に室温で 4 - ブロモブチリル クロリド 0.8ml を加えた。20 分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。こうして得られた油状物に 4 - ヒドロキシピペリジン 950mg、炭酸カリ 1.7g、ジメチルホルムアミド 10ml を加え 70℃ で 20 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）を行った。最初に溶出されてくるのが目的物であった。白色固体 130mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97(2H, tt, J=6.4Hz, 6.4Hz), 2.46(2H, t, J=6.4Hz), 3.93(2H, t, J=6.4Hz), 6.42(1H, s), 6.66(1H, d, J=5.6Hz), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 7.29(1H, s), 7.42(1H, s), 7.44(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s), 8.18(1H, d, J=5.6Hz), 11.05(1H, s).

2 番目に溶出されてきたのが 5 - [(2 - { [4 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) ブタノイル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] インドールであった。淡褐色油状物として 520mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25-1.35(2H, m), 1.55-1.67(4H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.17(2H, t, J=6.8Hz), 2.28(2H, t, J=6.8Hz), 2.57-2.67(2H, m), 3.15(1, d, J=3.6Hz), 3.30-3.42(1H, m), 4.48(1H, d, J=3.6Hz), 6.42(1H, s), 6.57(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.29(1H, d, J=2.4Hz), 7.40-7.43(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.4Hz), 8.09(1H, d, J=5.6Hz), 10.37(1H, s), 11.23(1H, s).

実施例 2 1 7

1 - (4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ジエチルアミノプロポキシ) - 4 - キノリイルオキシ] 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

6 - シアノ - 4 - {4 - [4 - フルオロアニリノカルボニル] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ} キノリン - 7 - オールナトリウム塩 480mg をジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、炭酸カリウム 350mg、3 - クロロプロピルジエチルアミン 204mg を加え、65℃ で 7 時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後、酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、溶媒を減圧留去、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、表記化合物 135mg を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96(6H, t, J=7.0Hz), 1.93(2H, quint, J=7.0Hz), 2.45-2.53(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.0Hz), 4.32(2H, t, J=7.0Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=12.3Hz, J'=2.8Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.60(1H, s), 8.25(1H, t, J=9.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 8.76-8.78(2H, m), 9.16(1H, s)

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 1 7 - 1

1 - (4 - [7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - キノリイルオキシ] - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

製造例 8 で得られた 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ) キノリン 6.95g にトルエン 210ml とアセトニトリル 20ml を加え、加熱環流した。ここに 4 - フルオロフェニルイソシアネート 2.67ml を加え、1 時間加熱環流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 7.45g を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.49(2H, s), 6.61(1H, d, J=5.4Hz), 7.05-7.57(11H, m), 7.54(1H, s), 8.24(1H, t, 9.5Hz), 8.63(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.77(1H, s), 9.10(1H, s)

製造例 2 1 7 - 2

6-シアノ-4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア 1.7 g とトリフルオロ酢酸 17 ml、チオアニソール 1.7 ml の混合物をオイルバスを用い、20時間70℃で加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、30分間撹拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1.15 g 得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 7.18-7.68(7H, m), 8.24(1H, t, J=8.5Hz), 8.70-8.86(3H, m), 9.20(1H, s)

10

実施例 2 1 8

1-(4-[6-シアノ-7-(3-モルホリン-4-プロポキシ)-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 450 mg をジメチルホルムアミド 5 ml、炭酸カリウム 328 mg、4-(3-クロロプロピル)モルホリン 194 mg を用いて実施例 2 1 7 と同様な方法で表記化合物 205 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01(2H, quint, J=6.9Hz), 2.36-2.44(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58(4H, t, J=4.0Hz), 4.35(2H, t, J=6.9Hz), 6.64(1H, d, J=5.3Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=2.9, 12.3Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.63(1H, s), 8.25(1H, t, J=8.9Hz), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.20(1H, s)

20

実施例 2 1 9

1-(4-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 179 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 135 mg、3-クロロプロピルジエチルアミン 79 mg を加え、65-75℃で終夜加熱撹拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表記化合物 60 mg を得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J=7.2Hz), 1.92(2H, quint, J=7.2Hz), 2.43-2.55(4H, covered by DMSO peak), 2.60(2H, t, J=7.2Hz), 4.42(2H, t, J=7.2Hz), 6.62(1H, d, J=5.0Hz), 6.98(1H, t, J=7.2Hz), 7.12-7.18(1H, m), 7.29(2H, t, J=7.2Hz), 7.40(1H, dd, J=11.0Hz, J'=2.8Hz), 7.46(2H, d, J=7.2Hz), 7.59(1H, s), 8.26(1H, t, J=9.0Hz), 8.67(1H, s), 8.72-8.78(2H, m), 9.16(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 1 9 - 1

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

製造例 8 で得られた 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン 1.90 g をトルエン 60 ml とアセトニトリル 30 ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート 0.76 ml を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 1.65 g を得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45(2H, s), 6.62(1H, d, J=5.4Hz), 6.95-7.57(12H, m), 7.71(1H, s), 8.27(1H, t, 9.2Hz), 8.66(1H, s), 8.74(1H, d, J=5.4Hz), 8.78(1H, s), 9.09(1H, s)

製造例 2 1 9 - 2

6-シアノ-4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア 1.64 g とトリフルオロ酢酸 16 ml、チオアニソール

50

ル 1. 6 ml の混合物をオイルバスを用い 1 4 時間、6 5 - 7 2 °C で加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、3 0 分間撹拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1. 3 5 g 得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.41(1H, d, J=5.1Hz), 6.98(1H, t, J=7.1Hz), 7.11(1H, d, J=7.1Hz), 7.20-7.40(4H, m), 7.45(2H, d, J=7.1Hz), 8.24(1H, t, J=8.0Hz), 8.55(1H, s), 8.57(1H, d, J=5.1Hz), 8.66(1H, s), 9.10(1H, s),

実施例 2 2 0

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - モルホリノ - 4 - プロポキシル) - 4 - キノリルオキシ] - 2 - フルオロフェニル } - 3 - フェニルウレア

10

6 - シアノ - 4 - (4 - [4 - アニリノカルボニルアミノ] - 3 - フェノキシ) - キノリン - 7 - オールナトリウム塩 5 0 5 mg をジメチルホルムアミド 5 ml、炭酸カリウム 3 8 0 mg、4 - (3 - クロロプロピル) モルホリン 1 9 5 mg を用いて実施例 2 1 7 と同様な方法で表記化合物 3 0 1 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99(2H, quint, J=6.8Hz), 2.33-2.52(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58(4H, t, J=4.2Hz), 4.32(2H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 6.98(1H, t, J=7.2Hz), 7.12-7.48(6H, m), 7.60(1H, s), 8.26(1H, t, J=8.5Hz), 8.64(1H, d, J=1.5Hz), 8.72-8.78(2H, m), 9.06(1H, s)

実施例 2 2 1

N - [4 - (6 - シアノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 4 - キノリルオキシ) フェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

20

6 - シアノ - 4 - (4 - [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノフェノキシ) キノリン - 7 - オールナトリウム塩 1 0 0 mg から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 2 0 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97(2H, quint, J=7.1Hz), 2.18(6H, s,), 2.42(2H, t, J=7.1Hz), 4.32(2H, t, J=7.1Hz), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 7.05-7.65(9H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.76(1H, s), 8.80(1H, s), 8.88(1H, s)

実施例 2 2 2

N - (5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - N' - フェニルウレア

30

5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (29.7 mg, 0.100mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1mg, 0.110mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) 中、室温にて 18 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (30.4mg, 0.073mmol, 73%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.4Hz), 7.00-7.06(1H, m), 7.28-7.35(2H, m), 7.41(1H, s), 7.50-7.56(3H, m), 7.76-7.82(2H, m), 8.30-8.33(1H, m), 8.49(1H, d, J=5.4Hz), 9.56(1H, s), 10.04(1H, s).

40

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 2 - 1

2 - クロロ - 6 - ヨードピリジン - 3 - オール

2 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジン (5.00g, 38.6mmol)、及びヨウ化ナトリウム (5.7 9g, 38.6mmol) をジメチルホルムアミド (70ml) 中に溶解させ、氷冷下クロラミン T (10 . 9g, 38.6mmol) を加えた後、室温にて 1 時間撹拌した。反応後 2 N - 塩酸水溶液 (19.3ml, 38.6mmol) を加えた後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) に

50

付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (9.00g, 35.2mmol, 91%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 5.61(1H, br s), 7.02(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

製造例 2 2 2 - 2

4 - (2 - クロロ - 6 - ヨードピリジン - 3 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (2.23g, 10.0mmol)、2 - クロロ - 6 - ヨードピリジン - 3 - オール (2.55g, 22.0mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.29g, 10.0mmol) をジメチルホルムアミド (5ml) 中、130℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.16g, 4.88mmol, 49%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.05(3H, s), 4.06(3H, s), 6.39(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.45(1H, s), 7.48(1H, s), 7.75(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.55(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 2 2 2 - 3

6 - クロロ - 5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミン

ベンゾフェノンイミン (1.67g, 9.21mmol) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (885mg, 9.21mmol) をトルエン (40ml) 中、窒素気流下、80℃にて1時間加熱撹拌した後、4 - (2 - クロロ - 6 - ヨードピリジン - 3 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (3.72g, 8.40mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (86.9mg, 0.084mmol) 及び *rac*-2, 2' - ビス (ジフェニルフォスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (157mg, 0.252mmol) を加え、さらに90℃にて6時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、黄色油状物 (1.98g) を得た。得られた黄色油状物 (1.98g) をエタノール (20ml) に溶解し、1 N - 塩酸水溶液 (5ml) を加え室温にて1時間撹拌した。反応終了後、反応液を5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) で中和した後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (506mg, 1.53mmol, 18%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 4.71(2H, s), 6.34(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.53(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43(1H, s), 7.59(1H, s), 8.50(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 2 2 2 - 4

5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミン

6 - クロロ - 5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (500mg, 1.51mmol) をメタノール (20ml)、エトラヒドロフラン (10ml) 及びトリエチルアミン (3ml) の混合溶媒に懸濁し、パラジウム炭素 (300mg) を加え、水素雰囲気下室温で15時間撹拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (138mg, 0.465mmol, 31%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.05(3H, s), 4.07(3H, s), 4.52(2H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

), 6.61(1H, d, J=8.8Hz), 7.32(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.42(1H, s), 7.57(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.8Hz), 8.49(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 2 2 3

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

製造例 2 2 2-4 で得られた 5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (44.5mg, 0.150mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (22.6mg, 0.165mmol) から、実施例 2 2 2 と同様の手法により、表記化合物 (50.9mg, 117mmol, 78%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.41(1H, s), 7.51-7.57(3H, m), 7.74-7.82(2H, m), 8.30-8.33(1H, m), 8.49(1H, d, J=5.2Hz), 9.55(1H, s), 10.09(1H, s). 10

実施例 2 2 4

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

製造例 2 2 2-4 で得られた 5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (44.5mg, 0.150mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (39.6mg, 0.180mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) 中、85℃にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=30:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (46.7mg, 0.110mmol, 74%) を無色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=3.4Hz), 7.41(1H, s), 7.43(1H, d, J=3.4Hz), 7.54(1H, s), 7.80-7.86(2H, m), 8.36-8.39(1H, m), 8.49(1H, d, J=5.2Hz), 9.92(1H, br s), 11.55(1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 4-1

チアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル

2-アミノチアゾール (5.01g, 50.0mmol) 及びピリジン (7.91g, 100mmol) をジメチルホルムアミド (50ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (8.22g, 52.5mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (10.6g, 48.1mmol, 96%) を無色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 6.97(1H, d, J=3.4Hz), 7.24-7.32(3H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.52(1H, d, J=3.4Hz), 13.19(1H, s).

実施例 2 2 5

N-(6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-フェニルウレア

製造例 2 2 2-3 で得られた 6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (33.2mg, 0.100mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1mg, 0.110mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) 中、60℃にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (17.5mg, 0.039mmol, 39%) を無色結晶として得た。 50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.96(6H, s), 6.50(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.01-7.07(1H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.43(1H, s), 7.46-7.51(2H, m), 7.54(1H, s), 7.94-8.00(2H, m), 8.49(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.29(1H, brs), 9.75(1H, brs).

実施例 2 2 6

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-フェニルウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン(89.0mg, 0.280mmol)及びフェニルイソシアネート(36.6mg, 0.307mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)中、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: メタノール=50: 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(60.0mg, 0.137mmol, 48%)を無色結晶として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.95(3H, 2), 3.98(3H, s), 6.70(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.98-7.03(1H, m), 7.26-7.36(4H, m), 7.40(1H, s), 7.43-7.50(2H, m), 8.48(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.02(1H, brs), 10.27(1H, brs).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 2 6-1

6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン

20

WO 97 17329に記載の6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-オン(10.3g, 50.0mmol)、五硫化二リン(26.7g, 60.0mmol)及び炭酸水素ナトリウム(26.7g, 318mmol)をジグライム(ジエチレングリコールジメチルエーテル)(100ml)中に懸濁させ、80℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水(1000ml)に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(8.19g, 37.0mmol, 74%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87(3H, s), 3.91(3H, s), 7.07(1H, s), 7.19(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 12.76(1H, brs).

製造例 2 2 6-2

6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン

30

6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン(2.21g, 10.0mmol)、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(2.29g, 11.0mmol)及び炭酸カリウム(2.07g, 15.0mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)中、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=3: 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物(1.93g, 5.54mmol, 55%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.04(3H, s), 4.06(3H, s), 7.10(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.37(1H, s), 7.46(1H, s), 7.89(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

製造例 2 2 6-3

40

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン

6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン(1.39g, 4.00mmol)、鉄(1.12g, 20.0mmol)及び塩化アンモニウム(2.18g, 40.0mmol)をエタノール(32ml)-水(8ml)の混合溶媒に懸濁させ80℃で5分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=3: 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物(1.93g, 5.54mmol, 55%)を黄褐色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.04(3H, s), 4.06(3H, s), 4.15(2H, s), 6.21(1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.40(1H, s), 8.47(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$).

実施例 2 2 7

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (31.8mg, 0.100mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (15.1mg, 0.110mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (29.3mg, 64.3mmol, 64%) を無色結晶として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.97(3H, s), 6.70(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10-7.18(2H, m), 7.31(1H, s), 7.33(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 7.45-7.51(2H, m), 8.48(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.05(1H, br s), 10.29(1H, br s).

実施例 2 2 8

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64.0mg, 0.200mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (15.1mg, 0.110mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (62.0mg, 0.136mmol, 68%) を淡褐色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 6.80-6.85(1H, m), 7.17-7.21(1H, m), 7.29-7.36(3H, m), 7.40(1H, s), 7.42-7.48(1H, m), 8.48(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 9.18(1H, br s), 10.27(1H, br s).

実施例 2 2 9

N-(3-シアノフェニル)-N'-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64mg, 0.200mmol) 及び 3-シアノフェニルイソシアネート (31.7mg, 0.220mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (60.0mg, 0.130mmol, 65%) を淡褐色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 6.73-6.77(2H, m), 7.31(1H, s), 7.34(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 7.44-7.48(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.71-7.75(1H, m), 7.94-7.96(1H, m), 8.48(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.30(1H, br s), 10.40(1H, br s).

実施例 2 3 0

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (31.8mg, 0.100mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (33.0mg, 0.150mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) 中、85℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=20:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.6mg, 0.058mmol, 58%) を無色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 6.74(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.75-6.80(1H, m), 7.04-7.10(1H, m), 7.32(1H, s), 7.34(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.36-7.39(1H, m), 7.40(1H, s), 8.48(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$).

実施例 2 3 1

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

50

ル) - N' - (3-メタンスルホニルフェニル) ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64.0mg, 0.200mmol) 及び (3-メタンスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (87.4mg, 0.300mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (61.0mg, 0.118mmol, 59%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20(3H, s), 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 6.75(1H, d, J=4.8 Hz), 6.76(1H, d, J=4.0Hz), 7.32(1H, s), 7.35(1H, d, J=4.0Hz), 7.40(1H, s), 7.53-7.60(2H, m), 7.70-7.74(1H, m), 8.13-8.16(1H, m), 8.48(1H, d, J=4.8Hz), 9.40(1H, br s), 10.35(1H, br s).

実施例 232N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(2-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9mg, 0.100mmol) 及び 2-アミノベンジルアルコール (24.6mg, 0.200mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (27.0mg, 0.058mmol, 58%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.96(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 5.51(1H, t, J=5.6Hz), 6.65(1H, d, J=4.0Hz), 6.74(1H, d, J=4.8Hz), 7.02-7.07(1H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.28-7.34(3H, m), 7.39(1H, s), 7.80-7.84(1H, m), 8.46-8.50(2H, m), 10.89(1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 232-1(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (696mg, 2.00mmol) 及びピリジン (174mg, 2.20mmol) をテトラヒドロフラン (10ml) - ジメチルホルムアミド (5ml) の混合溶媒中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (329mg, 2.10mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (720mg, 1.64mmol, 82%) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.08(3H, s), 4.09(3H, s), 6.86-6.92(2H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.34(1H, s), 7.36-7.41(2H, m), 7.80-7.85(1H, m), 8.35(1H, d, J=5.6Hz), 8.75(1H, br s).

実施例 233N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

製造例 232-1 で得られた (5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9mg, 0.100mmol) 及び 3-アミノベンジルアルコール (24.6mg, 0.200mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (25.0mg, 0.054mmol, 54%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 4.46(2H, d, J=5.6Hz), 5.19(1H, t, J=5.6Hz), 6.70(1H, d, J=4.0Hz), 6.75(1H, d, J=4.8Hz), 6.93-6.97(1H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.30-7.34(3H, m), 7.40(1H, s), 7.43-7.46(1H, m), 8.48(1H, d, J=4.8Hz), 8.97(1H, s).

実施例 234N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9mg, 0.100mmol) 及び 4-アミノベンジルアルコール (224mg, 1.82mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (27.0mg, 0.058mmol, 58%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.97(3H, s), 4.42(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(1H, t, J=5.6Hz), 6.69(1H, d, J=4.0Hz), 6.75(1H, d, J=5.0Hz), 7.21-7.26(2H, m), 7.30-7.34(2H, m), 7.38-7.43(3H, m), 8.47(1H, d, J=5.0Hz), 8.88(1H, s), 10.13(1H, s).

実施例 2 3 5

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-フェニルウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (64.0mg, 0.200mmol) 及びフェニルイソシアネート (26.2mg, 0.220mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) 中、室温にて15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=30: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (53.2mg, 0.121mmol, 60%) を無色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 6.98-7.05(2H, m), 7.26-7.34(2H, m), 7.39(1H, s), 7.43-7.47(3H, m), 7.64(1H, s), 8.55(1H, d, J=4.8Hz), 9.10(1H, s), 10.29(1H, brs).

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 3 5-1

6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)キノリン

20

6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21g, 10.0mmol) をジメチルホルムアミド (30ml) に懸濁し、0℃で2-ブロモ-5-ニトロチアゾール (2.30g, 11.0mmol) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N-水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.70g, 4.87mmol, 49%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.00(3H, s), 4.08(3H, s), 7.50(1H, s), 7.54(1H, s), 7.70(1H, d, J=4.8Hz), 8.37(1H, s), 8.83(1H, d, J=4.8Hz).

30

製造例 2 3 5-2

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン

6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)キノリン (699mg, 2.00mmol)、鉄 (559mg, 10.0mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07g, 20.0mmol) をエタノール (20ml) - 水 (5ml) の混合溶媒に懸濁させ80℃で20分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=30: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (190mg, 0.595mmol, 30%) を黄褐色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.99(2H, brs), 4.04(3H, s), 4.05(3H, s), 7.10(1H, d, J=5.2Hz), 7.17(1H, s), 7.41(1H, s), 7.42(1H, s), 8.54(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 2 3 6

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (64.0mg, 0.200mmol) 及び4-フルオロフェニルイソシアネート (30.1mg, 0.220mmol) から、実施例 2 3 5と同様の手法により、表記化合物 (62.3mg, 0.136mmol, 68%) を無色結

50

晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.03(1H, d, J=4.8Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.39(1H, s), 7.42-7.48(3H, m), 7.64(1H, s), 8.55(1H, d, J=4.8Hz), 9.14(1H, s), 10.32(1H, brs).

実施例 2 3 7

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8mg, 0.300mmol) 及び 3-フルオロフェニルイソシアネート (45.2mg, 0.330mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (70.0mg, 0.153mmol, 51%) を無色結晶として得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 6.80-6.86(1H, m), 7.06(1H, d, J=4.8Hz), 7.16-7.20(1H, m), 7.28-7.35(1H, m), 7.38-7.45(3H, m), 7.66(1H, s), 8.55(1H, d, J=4.8Hz), 9.33(1H, s), 10.37(1H, br s).

実施例 2 3 8

N-(3-シアノフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8mg, 0.300mmol) 及び 3-シアノフェニルイソシアネート (47.6mg, 0.330mmol) から、2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (94.0mg, 0.203mmol, 68%) を淡黄色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.07(1H, d, J=4.8Hz), 7.40(1H, s), 7.43(1H, s), 7.45-7.54(2H, m), 7.67(1H, s), 7.70-7.74(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 8.56(1H, d, J=4.8Hz), 9.44(1H, s), 10.49(1H, brs).

実施例 2 3 9

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8mg, 0.300mmol) 及び 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート (51.2mg, 0.330mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (123mg, 0.259mmol, 86%) を淡橙色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.04(1H, d, J=4.8Hz), 7.05-7.09(1H, m), 7.30-7.37(1H, m), 7.39(1H, s), 7.43(1H, s), 7.65(1H, s), 7.84-7.91(1H, m), 8.54(1H, d, J=4.8Hz), 8.84(1H, s), 10.48(1H, br s).

実施例 2 4 0

N-(2-クロロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8mg, 0.300mmol) 及び 2-クロロフェニルイソシアネート (50.6mg, 0.330mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (132mg, 0.279mmol, 93%) を淡褐色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.05(1H, d, J=5.0Hz), 7.07-7.12(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.39(1H, s), 7.43(1H, s), 7.47-7.50(1H, m), 7.67(1H, s), 8.01-8.04(1H, m), 8.55(1H, d, J=5.0Hz), 8.62(1H, s), 10.85(1H, br s).

実施例 2 4 1

N-(3-クロロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8mg, 0.300mmol) 及び 3-クロロフェニルイソシアネート (50.6mg, 0.330mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (124mg, 0.262mmol, 87%) を淡褐色結 50

晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.04-7.09(2H, m), 7.30-7.34(2H, m), 7.40(1H, s), 7.43(1H, s), 7.63-7.66(2H, m), 8.55(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.30(1H, s), 10.40(1H, br s).

実施例 2 4 2

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8mg, 0.300mmol) 及び 4-クロロフェニルイソシアネート (50.6mg, 0.330mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (120mg, 0.253mmol, 85%) を無色結晶として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.04(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.31-7.36(2H, m), 7.39(1H, s), 7.43(1H, s), 7.45-7.50(2H, m), 7.65(1H, s), 8.55(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.24(1H, s), 10.34(1H, br s).

実施例 2 4 3

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (216mg, 0.676mmol) 及びピリジン (58.8mg, 0.743mmol) をテトラヒドロフラン (3ml) 中に溶解させ、氷冷下 4-ニトロフェニルクロロホルメイト (150mg, 0.743mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌後、2-アミノチアゾール (101mg, 1.01mmol) 及びトリエチルアミン (1ml) を加えた後、60℃にて 1 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=30:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57mg, 0.128mmol, 19%) を無色結晶として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.40(1H, s), 7.43(1H, s), 7.66(1H, brs), 8.55(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

実施例 2 4 4

7-メトキシ-4-(5-(3-フェニルウレイド)チオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (49.0mg, 0.150mmol) 及びフェニルイソシアネート (19.6mg, 0.165mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.0mg, 0.056mmol, 37%) を淡黄色結晶として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.72(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.98-7.03(1H, m), 7.27-7.34(2H, m), 7.35(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.43-7.49(2H, m), 7.53(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.52(1H, s), 8.65(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.95(1H, brs), 10.21(1H, brs). 40

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 4 4-1

7-メトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (1.18g, 5.00mmol) 及び硫化ナトリウム (1.20g, 5.50mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) 中 60℃にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (1.25g, 6.00mmol) 50

を加え、さらに60℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻した後、氷水(50ml)に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水及びメタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(700mg, 1.94mmol, 39%)を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.04(3H, s), 7.17(1H, d, J=4.6Hz), 7.59(1H, s), 7.66(1H, d, J=4.0Hz), 7.82(1H, brs), 7.90(1H, brs), 8.23(1H, d, J=4.0Hz), 8.53(1H, s), 8.76(1H, d, J=4.6Hz).

製造例 2 4 4 - 2

(4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド

7-メトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド(320mg, 0.855mmol)、鉄(247mg, 4.43mmol)及び塩化アンモニウム(481mg, 8.85mmol)をエタノール(8ml)-水(2ml)-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合溶媒に懸濁させ80℃で15分間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、テトラヒドロフラン-メタノールの混合溶媒で洗い込んだ。有機層に酢酸エチルを加え水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: メタノール=20: 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物(164mg, 0.495mmol, 56%)を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.02(3H, s), 6.00(1H, d, J=4.0Hz), 6.34(2H, s), 6.83(1H, d, J=4.8Hz), 7.08(1H, d, J=4.0Hz), 7.51(1H, s), 7.77(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.47(1H, s), 8.66(1H, d, J=4.8Hz).

実施例 2 4 5

4-(5-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)チオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド(49.0mg, 0.150mmol)及び4-フルオロフェニルイソシアネート(22.6mg, 0.165mmol)から、実施例 2 4 4と同様の手法により、表記化合物(50.0mg, 0.107mmol, 71%)を無色結晶とした。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.03(3H, s), 6.72(1H, d, J=4.0Hz), 6.76(1H, d, J=4.8Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.35(1H, d, J=4.0Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.53(1H, s), 7.80(1H, br s), 7.89(1H, br s), 8.52(1H, s), 8.65(1H, d, J=4.8Hz), 8.99(1H, brs), 10.24(1H, br s).

実施例 2 4 6

7-メトキシ-4-(5-(3-チアゾール-2-イルウレイド)チオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフェン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド(66.0mg, 0.200mmol)及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル(66.0mg, 0.300mmol)をジメチルスルホキシド(1ml)中、85℃にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: メタノール=15: 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(35.0mg, 0.077mmol, 38%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.03(3H, s), 6.77(1H, d, J=4.8Hz), 6.77-6.83(1H, m), 7.01-7.12(1H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.51(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.52(1H, s), 8.65(1H, d, J=4.8Hz).

実施例 2 4 7

N1-[5-(7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル)スルファニル]-2-チエニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

5-(7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル)ス

ルファニル) - 2 - チオフェニルアミン190mg、パラフルオロフェニルイソシアネート69mg、テトラヒドロフラン30mlを室温で30分攪拌した。有機溶媒を減圧留去し残さをNH typeシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにて精製(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え固体化させた。黄褐色固体16mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 0.93(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.87(2H, tt, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 2.40-2.57(6H, m), 3.94(3H, s), 4.15(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.11(2H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.30(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.34(1H, s), 7.45(2H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.94(1H, bs), 10.15(1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

10

製造例 2 4 7 - 1

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリン28.1g、五硫化二リン53.4g、炭酸水素ナトリウム53.7g、ジエチレングリコールジメチルエーテル200mlを、80℃で2時間攪拌した。室温に戻し氷水中に展開し40分攪拌した後固体を濾取し、60℃で風乾した。黄色粉末29.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 3.85(3H, s), 5.22(2H, s), 7.15(1H, s), 7.17(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.33-7.50(5H, m), 7.71(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.11(1H, s).

製造例 2 4 7 - 2

2 - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル } - 5 -

20

ニトロチオフェン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン14.3g、2 - ブロモ - 5 - ニトロチオフェン10g、炭酸カリウム9.9g、ジメチルホルムアミド150mlを室温で6時間攪拌した。水を加え析出した固体を濾取し、固体を水ついで酢酸エチルで洗浄した。15.7gの黄色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 3.92(3H, s), 5.29(2H, s), 7.23(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.32-7.44(4H, m), 7.49(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55(1H, s), 7.57(1H, dd, $J=4.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 8.16(1H, dd, $J=4.4\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 8.58(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$).

製造例 2 4 7 - 3

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] - 7 - キノリノール

30

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] キノリン4.0g、トリフルオロ酢酸40ml、チオアニソール4mlを65℃で2時間攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール80ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末2.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 3.92(3H, s), 7.16(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.31(1H, s), 7.33(1H, s), 7.55(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.52(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

製造例 2 4 7 - 4

N, N - ジエチル - N - [3 - ({ 6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] - 7 - キノリル } オキシ) プロピル] アミン

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] - 7 - キノリノール500mg、3 - ジエチルアミノプロパノール290mg、ジエチルアゾジカルボキシレート390mg、トリフェニルホスフィン590mg、テトラヒドロフラン30ml、1 - メチル - 2 - ピロリジノン2ml、ジメチルスルホキシド10mlを0℃で5時間ついで室温で10時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を2N塩酸水で逆抽出した。塩酸水抽出液に5N水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水ついで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。NH typeシリカゲルをガラスフィルターにしき酢酸エチル層を通し、溶媒を減圧留去して赤褐色油状物500mgを得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 0.92(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.87(2H, tt, $J=7.2\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 2.40-2.58(6H, m), 3.93(3H, s), 4.20(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.37(1H, s), 7.42(1H, s), 7.58(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

50

製造例 2 4 7 - 5

5 - ({ 7 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリル } スルファニル) - 2 - チオフェンアミン

N, N - ジエチル - N - [3 - ({ 6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - チエニル) スルファニル] - 7 - キノリル } オキシ) プロピル] アミン 525mg、鉄粉 330mg、塩化アンモニウム 660mg、エタノール 20ml、水 5ml を 80℃ で 80 分攪拌した。セライト濾過し、濾液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール = 3 : 1）を行った。190mg の褐色油状物を得た。

10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91(6H, t, J=7.2Hz), 1.88(2H, tt, J=7.2Hz, 7.2Hz), 2.47-2.57(6H, m), 3.92(3H, s), 4.16(2H, t, J=7.2Hz), 5.96(1H, d, J=4.0Hz), 6.76(1H, d, J=4.8Hz), 6.25-6.30(2H, m), 7.04(1H, d, J=4.0Hz), 7.22(1H, s), 7.33(1H, s), 8.45(1H, d, J=4.8Hz).

実施例 2 4 8

N - [2 - ({ 7 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリル } スルファニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N, N - ジエチル - N - [3 - ({ 6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1 - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリル } オキシ) プロピル] アミン 770mg、鉄粉 480mg、エタノール 17ml、酢酸 3.4ml を 80℃ で 10 分攪拌した。反応溶液に水 100ml、酢酸エチル 60ml、炭酸カリウム 10g を加え次いでセライト濾過した。濾液を分液し、酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル溶液に p - フルオロフェニルイソシアネート 0.58ml を加え室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール = 100 : 1 ついで 50 : 1 ついで 10 : 1）を行った。目的物を淡黄色固体として 30mg 得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93(6H, t, J=7.2Hz), 1.88(2H, tt, J=6.4Hz, 6.4Hz), 2.46(4H, q, J=7.2Hz), 2.55(2H, t, J=6.4Hz), 3.92(3H, s), 4.17(2H, t, J=6.4Hz), 7.00(1H, d, J=5.2Hz), 7.10(2H, dd, J=8.8Hz, 8.8Hz), 7.36(1H, s), 7.38(1H, s), 7.43(2H, dd, J=8.8Hz, 4.8Hz), 7.60(1H, s), 8.51(1H, d, J=5.2Hz), 9.10(1H, bs).

30

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 8 - 1

2 - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル } - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.8g、2 - プロモ - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 10.4g、炭酸カリウム 10.3g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 50 分攪拌した。反応液に水 800ml を加え析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄し目的物を淡黄土色粉末として 13.4g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.87(3H, s), 5.32(2H, s), 7.32-7.53(6H, m), 7.64(1H, s), 7.86(1H, d, J=4.8Hz), 8.70(1H, s), 8.80(1H, d, J=4.8Hz).

40

製造例 2 4 8 - 2

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノール

2 - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル } - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 2.0g、トリフルオロ酢酸 20ml、チオアニソール 2ml を 65℃ で 90 分攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 40ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 1.4g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.87(3H, s), 7.40(1H, s), 7.43(1H, s), 7.78(1H, d, J=4.8Hz), 8.71(1H, d, J=2.4Hz), 8.74(1H, dd, J=4.8Hz, 2.4Hz), 10.52(1H, s).

50

製造例 2 4 8 - 3

N, N-ジエチル-N-[3-(6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]-7-キノリル)オキシ]プロピル]アミン

6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]-7-キノリノールを用いて、製造例 2 4 7 - 2 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=6.8Hz), 1.91(2H, tt, J=6.4Hz, 6.4Hz), 2.45-2.65(6H, m), 3.86(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.4Hz), 7.42(1H, s), 7.49(1H, s), 7.83(1H, d, J=4.4Hz), 8.69(1H, s), 8.79(1H, d, J=4.4Hz).

実施例 2 4 9

N 6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド 10

4-(3-クロロ-4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキシリックアシッド 200mg、2-メトキシエチルアミン 38mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(Bop reagent) 230mg、トリエチルアミン 0.12ml、ジメチルホルムアミド 5ml を室温で 1 4 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(酢酸エチル)を行った。溶媒を減圧留去し目的物 120mg 固体として得た。 20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.48-2.60(1H, m), 3.30(3H, s), 3.37(3H, s), 3.45-3.55(4H, m), 3.79(2H, t, J=4.4Hz), 4.40(2H, t, J=4.4Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.23(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.55(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.42-8.47(1H, m), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 9 - 1

メチル 4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキシレート
7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシリックアシッド 7.5g、塩化チオニル 60ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残さにトルエンを加え減圧留去をさらに 2 回行った。残さにメタノールを加え、ついでトリエチルアミン 10ml を加えた。こうして得られた溶液を減圧留去し、残さに水と 5 N 水酸化ナトリウム水を加えて pH 4 とし酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、ついで溶媒を減圧留去した。残さにエーテルを加え固体を濾取し、3.6g の淡褐色固体の目的物を得た。濾液を NH type シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し淡黄色固体 1.3g の目的物を得た。 30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33(3H, s), 3.71-3.75(2H, m), 3.86(3H, s), 4.32-4.35(2H, m), 7.62(1H, s), 7.66(1H, d, J=4.8Hz), 8.42(1H, s), 8.83(1H, d, J=4.8Hz).

製造例 2 4 9 - 2

メチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキシレート 4.9g、4-アミノ-3-クロロフェノール 2.0g、水素化ナトリウム 550mg、ジメチルホルムアミド 20ml を 100℃ で 2 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 ついで酢酸エチル)で精製した。目的物 3.2g を紫色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34(3H, s), 3.72(2H, t, J=4.4Hz), 3.83(3H, s), 4.29(2H, t, J=4.4Hz), 5.44(2H, s), 6.44(1H, d, J=5.6Hz), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.00(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7. 50

23(1H, d, J=2.4Hz), 7.49(1H, s), 8.53(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.6Hz).

製造例 2 4 9 - 3

メチル 4 - { 3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ } - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、ピリジン 0.71ml、テトラヒドロフラン 50ml を氷例攪拌し、フェニルクロロホルメート 1.1ml を滴下した。40分後、ピリジン 0.8ml とフェニルクロロホルメート 1.1ml を加えさらに 10分攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、抽出溶液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し、残さにヘキサンと酢酸エチルを加え固体を濾取した。微赤色固体 3.2g を得た。 10

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 3.50(3H, s), 3.80(2H, t, J=4.4Hz), 3.98(3H, s), 4.37(2H, t, J=4.4Hz), 6.49(1H, d, J=5.6Hz), 7.17-7.30(6H, m), 7.40-7.52(3H, m), 8.30-8.37(1H, m), 8.66(1H, d, J=5.6Hz), 8.80(1H, s).

製造例 2 4 9 - 4

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - { 3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ } - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、シクロプロピルアミン 1.3ml、ジメチルホルムアミド 20ml を 60℃ で 10分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 50 : 1) で精製した。目的物 2.26g を白色粉末として得た。 20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 2.50-2.58(1H, m), 3.36(3H, s), 3.73(2H, t, J=4.4Hz), 3.84(3H, s), 4.31(2H, t, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, s), 7.24(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.52(1H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.55(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 2 4 9 - 5

4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリックアシッド 30

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 2.26g、2 N 水酸化ナトリウム水 20ml、メタノール 20ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 1 時間攪拌した。5 N 塩酸水を加え有機溶媒を 10ml 減圧留去し、析出する固体を濾取した。メタノールと水の混合溶媒で固体を洗浄し目的物を微赤色粉末 2.0g として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45(2H, m), 0.60-0.68(2H, m), 2.50-2.59(1H, m), 3.34(3H, s), 3.73(2H, t, J=4.4Hz), 4.30(2H, t, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.23(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.25(1H, s), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 8.00(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.50(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz). 40

実施例 2 5 0

N 6 - (2 - フルオロエチル - 4 - (3 - クロロ - 4) - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

2 - フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45(2H, m), 0.60-0.68(2H, m), 2.48-2.58(1H, m), 3.35(3H, s), 3.61(1H, td, J=4.8Hz, 4.8Hz), 3.68(1H, td, J=4.8Hz, 4.8Hz), 3.78(2H, t, J=4.8Hz), 4.41(2H, t, J=4.8Hz), 4.50(1H, t, J=4.8Hz), 4.62(1H, t, J=4.8Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, s), 7.24(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.56(1H, s), 7.98(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.59(1H, t, J=4.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s). 50

実施例 2 5 1

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

O-メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.98(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 3.35(3H, s), 3.73(3H, s), 3.77(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.35(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.22(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.47(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.41(1H, s), 8.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.30(1H, s).

実施例 2 5 2

1-{5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-4-イルスルファニル]-チオフェン-2-イル}-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 2 4 6 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-6-カルボニトリル (118 mg) とチアゾール-2-イル-カルバミック アシッド フェニルエステル (77 mg) より、表記化合物 (45 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.40-4.42(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.80(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.02-7.08(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.35(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 2 5 2-1

7-(2-メトキシエトキシ)-4-チオキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル

製造例 2 2 6-1 と同様にして 6-シアノ-7-メトキシエトキシ-1H-キノリン-4-オン (10 g) から表記化合物 (9 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.74-3.77(2H, m), 4.31-4.34(2H, m), 7.16-7.19(2H, m), 7.82(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.86(1H, s), 12.84(1H, brs).

製造例 2 5 2-2

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボニトリル

製造例 2 2 6-2 と同様の手法により、7-(2-メトキシエトキシ)-4-チオキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル (7.1 g) および 2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (6.3 g) から表記化合物 (2.2 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.41-4.44(2H, m), 7.18(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.69(1H, s), 8.23(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.70(1H, s), 8.79(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

製造例 2 5 3-3

4-(5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル

製造例 2 2 6-3 に従い 7-(2-メトキシエトキシ)-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボニトリル (2.2 g) から表記化合物 (0.93 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.74-3.78(2H, m), 4.38-4.41(2H, m), 5.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.37(2H, t, br s), 6.86(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.54(1H, s), 8.71(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

実施例 2 5 3

1-{5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-4-イルスルファニル]チオフェン-2-イル}-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフェン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-6-カルボニトリル (30 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトより表記化合物 (24 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.71(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.12(2H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.43-7.47(2H, m), 7.63(1H, s), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.97(1H, br s), 10.23(1H, br s).

実施例 2 5 4

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (3 0 m g) と 3 - フルオロフェニルイソシアネイトより、

表記化合物 (2 0 m g) を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.73(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.78-6.85(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.27-7.32(1H, m), 7.35(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.40-7.45(1H, m), 7.63(1H, s), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.18(1H, br s), 10.30(1H, br s).

実施例 2 5 5

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (3 5 m g) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (1 5 m g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.41-0.46(2H, m), 0.61-0.68(2H, m), 2.48-2.55(1H, m), 3.36(3H, s), 3.75-3.79(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.63(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.79-7.84(1H, m), 7.28(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 8.60(1H, s), 8.69(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.93(1H, br s).

実施例 2 5 6

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - (2 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (3 8 m g) と 2 - フルオロフェニルイソシアネートから、表記化合物 (1 5 m g) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.72(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.02-7.08(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.21-7.27(1H, m), 7.36(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.99-8.04(1H, m), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.74-8.78(1H, m), 10.45(1H, br s).

実施例 2 5 7

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - フェニルウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (3 8 m g) とフェニルイソシアネートから表記化合物 (1 2 m g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.71(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.97-7.01(1H, m), 7.28(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.94(1H, br s), 10.21(1H, br s).

実施例 2 5 8

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (3 0 m g) と 2 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネートから表記化合物 (1 8 m g) を固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.74-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.71(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.01-7.08(1H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.35(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.89-7.97(1H, m), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.73(1H, br s), 10.44(1H, br s).

実施例 2 5 9

1 - {5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル} - 3 - (パラトリル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (30 mg) とパラトリル イソシアネートから表記化合物 (28 mg) を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.23(3H, s), 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.69(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.61(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.81(1H, br s), 10.15(1H, br s).

実施例 2 6 0

1 - {5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] - チオフェン - 2 - イル} - 3 - (3 - シアノフェニル) - ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (30 mg) と 3 - シアノフェニル イソシアネートから表記化合物 (33 mg) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.75(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.43-7.52(2H, m), 7.63(1H, s), 7.70-7.73(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.30(1H, br s), 10.44(1H, br s).

実施例 2 6 1

1 - {5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル} - 3 - (4 - シアノフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (30 mg) と 4 - シアノフェニル イソシアネートから表記化合物 (28 mg) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H, s), 3.74-3.78(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.76(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.61-7.66(3H, m), 7.71-7.75(2H, m), 8.62(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.48(1H, br s), 10.44(1H, br s).

実施例 2 6 2

N - [4 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノ - 4 - キノイル) オキシフェニル (-N' - (4 - シクロプロピル) ウレア]

実施例 2 4 9 - 4 と同様の手法により、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) キノリン (380 mg) から表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.44(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.53-2.60(1H, m), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.43(2H, m), 6.58(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.8, J=8.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.98(1H, s), 8.28(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.74(1H, s).

40

製造例 2 6 2 - 1

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) キノリン

公知の方法で得られる 4 - クロロ - 7 - メトキシエトキシ - 6 - シアノキノリン (800 mg) から、製造例 3 9 5 - 1 と同様の手法により表記化合物 (380 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.75-3.78(2H, m), 4.39-4.41(2H, m), 5.46(

50

2H, br s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.24(1H, d, J=2.8Hz), 7.60(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 2 6 3

(4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 1 0 と同様にして [4- (4-アミノフェノキシ) -7-メトキシキノリン-6-イル] -カルバミック アシッド ベンジル エステル (330 mg)、4-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物 (380 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97(3H, s), 5.19(2H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, t, J=8.8Hz), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.49(8H, m), 7.57(2H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, d, J=5.2Hz), 8.67(1H, s), 8.80(1H, br s), 8.87(1H, br s), 8.98(1H, s). 10

中間体は以下のように合成した。

製造例 2 6 3-1

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2.58 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、ベンジルアルコール (3.29 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (2.51 ml) およびトリエチルアミン (1.63 ml) を加え、95℃で5時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチル アセテイト-メタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (2.03 g) を固体として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85(3H, s), 5.14(2H, s), 5.93(1H, d, J=7.2Hz), 7.07(1H, s), 7.39-7.43(5H, m), 7.74-7.81(1H, m), 8.30(1H, br s), 8.75(1H, s), 11.97(1H, br s).

製造例 2 6 3-2

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2 g) を塩化チオニル (20 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混液に加えて2時間加熱還流した。反応終了後塩化チオニルを留去し、さらにトルエンを加えて濃縮する作業を3回繰り返して記化合物 (2.4 g) を固体として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.98(3H, s), 5.22(2H, s), 7.26-7.49(6H, m), 7.55(1H, d, J=5.2Hz), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.65(1H, s), 9.12(1H, br s).

製造例 2 6 3-3

[4- (4-アミノフェノキシ) -7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例 7 と同様にして (4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2.4 g) と 4-ニトロフェノール (2.07 g) から 4-フェノキシキノリン体 (465 mg) を得た。この 4-フェノキシキノリン体 (450 mg) を製造例 8 と同様にして還元し、表記化合物 (330 mg) を固体として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96(3H, s), 5.15(2H, br s), 5.18(2H, s), 6.34(1H, d, J=5.2Hz), 6.65(2H, d, J=8.4Hz), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.29-7.46(6H, m), 8.45(1H, d, J=5.2Hz), 8.65(1H, s), 8.95(1H, s).

実施例 2 6 4

1- [4- (6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ) フェニル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア

(4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (100 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) -メタノール (10 ml) の混液に溶解し、10%パラジウム 50

ーカーボン (10 mg) を加え 1 気圧水素ガス雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して、表記化合物 (60 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(3H, s), 5.44(2H, s), 6.34(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07-7.15(4H, m), 7.23(1H, s), 7.23(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.53(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.83(1H, br s), 8.87(1H, br s).

実施例 265

N-(4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)アセタミド

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)フェノキシ]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (50 mg) をピリジン (5 ml) に溶解し、無水酢酸 (0.5 ml) を加え 12 時間室温で放置した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17(3H, s), 4.01(3H, s), 6.41(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.11(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42-7.49(3H, m), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.49(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.78(1H, br s), 8.85(1H, br s), 8.98(1H, s), 9.45(1H, s).

実施例 266

N-(4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)メタンスルホンアミド

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)フェノキシ]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (50 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.3 ml) およびメタンスルフォニルクロリド (14 μ l) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチル アセテイト-メタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (13 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.05(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.48(3H, m), 7.57(2H, d, $J=8.8$), 8.12(1H, s), 8.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, br s), 8.84(1H, br s), 9.31(1H, br s).

実施例 267

(4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 10 と同様にして [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (166 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物 (180 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(3H, s), 5.18(2H, s), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.05-7.09(1H, m), 7.12(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29-7.41(4H, m), 7.42-7.49(5H, m), 8.20(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.62-8.64(1H, m), 8.65(1H, s), 8.99(1H, s), 9.12(1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 267-1

[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミック アシッド ベンジル エステル (1.58 g) を 1-メチル-2-ピロリドン (5 ml) に加え、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (0.87 g) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 ml) を加え 130℃ で 6 時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、エチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチルアセテイト) で溶出し、表記化合物 (188 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98(3H, s), 5.16(2H, s), 6.96(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.16-7.21(1H, m), 7.28-7.43(5H, m), 7.50(1H, s), 7.53-7.58(1H, m), 8.26(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 8.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.04(1H, br s).

製造例 2 6 7 - 2

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミックアシッドベンジルエステル

製造例 1 0 と同様の手法により、[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミックアシッドベンジルエステル (188 mg) をエタノール、水の混液中、鉄および塩化アンモニウムを用いて還元し、表記化合物 (170 mg) を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.96(3H, s), 5.18(4H, br s), 6.40(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.79-6.86(2H, m), 7.04(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.29-7.46(6H, m), 8.47(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.63(1H, s), 8.95(1H, br s).

実施例 2 6 8

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 2 6 4 と同様に (4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミックアシッドベンジルエステル (180 mg) から表記化合物 (125 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(3H, s), 5.45(2H, br s), 6.45(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.96-7.01(1H, m), 7.12(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17-7.26(3H, m), 7.42-7.48(2H, m), 8.13(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.58(1H, br s), 9.10(1H, br s).

20

実施例 2 6 9

N-(4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)アセタミド

実施例 2 6 5 と同様の手法により、1-[4-6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (60 mg) から表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.16(3H, s), 4.01(3H, s), 6.50(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.05-7.09(1H, m), 7.12(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.43-7.49(3H, m), 8.16-8.23(1H, m), 8.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.62(1H, br s), 8.96(1H, br s), 9.12(1H, br s), 9.45(1H, br s).

30

実施例 2 7 0

{4-[3-フルオロ-4-(3-チアゾール-2-イル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミックアシッドベンジルエステル

実施例 2 2 4 と同様に [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミックアシッドベンジルエステル (100 mg) とチアゾリル-2-イルカルバミックアシッドフェニルエステル (79 mg) をジメチルスルフォキシド (1 ml) 中 80 °C で加熱し、表記化合物 (38 mg) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(3H, s), 5.19(2H, s), 6.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09-7.13(1H, m), 7.14(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.29-7.41(5H, m), 7.42-7.46(3H, m), 8.20(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.65(1H, s), 9.00(1H, br s), 9.04(1H, br), 10.83(1H, br s).

実施例 2 7 1

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

{4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミックアシッドベンジルエステル (100 mg) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) とチオアニソール (0.1 ml) の混液に加え、60 °C で 2 時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残さを NH シリアカゲルカラムクロマトグラ

50

フィーに対して溶媒（エチル アセテイトーメタノール＝１０－１）で溶出し、表記化合物（２３ｍｇ）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94(3H, s), 5.47(2H, br s), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.99-7.03(1H, m), 7.13(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, s), 7.23-7.31(2H, m), 7.38(1H, d, J=3.6Hz), 8.13(1H, t, J=8.8Hz), 8.29(1H, d, J=5.2Hz), 8.97(1H, br), 10.80(1H, br).

実施例 2 7 2

N- { 4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] -7-メトキシキノリン-6-イル } アセタミド

実施例 2 6 6 と同様にして 1- [4- (6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ) -2-フルオロフェニル] -3- (チアゾール-2-イル) ウレア (1 5 m g) から 10
、表記化合物 (4 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.15(3H, s), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.07-7.12(1H, m), 7.12(1H, d, J=3.6Hz), 7.34-7.41(2H, m), 7.45(1H, s), 8.19(1H, t, J=9.2Hz), 8.53(1H, d, J=5.2Hz), 8.95-8.98(1H, m), 9.07(1H, br), 9.45(1H, br s).

実施例 2 7 3

N- { 4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] -7-メトキシキノリン-6-イル } メタンスルホンアミド

実施例 2 6 5 と同様にして 1- [4- (6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ) -2-フルオロフェニル] -3- (チアゾール-2-イル) ウレア (5 0 m g) から 20
、表記化合物 (5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.06(3H, s), 4.00(3H, s), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 7.09-7.16(2H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.39(1H, d, J=3.2Hz), 7.49(1H, s), 8.10(1H, s), 8.21(1H, t, J=9.2Hz), 8.57(1H, d, J=5.2Hz), 9.02(1H, br s), 9.32(1H, br s), 10.78(1H, br s).

実施例 2 7 4

{ 4- [4- (シクロプロピルウレイド) -3-フルオロフェノキシ] -7-メトキシキノリン-6-イル } カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 2 2 4 と同様にして [4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシキノリン-6-イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) とシクロプロピル-カルバミック アシッド フェニル エステル (6 4 m g) をジメチルスルフォキシド (0 . 7 m l) 中、8 5 °C で 5 時間 4 0 分加熱攪拌し、表記化合物 (1 1 30
m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.60-0.65(2H, m), 2.50-2.56(1H, m), 3.95(3H, s), 5.16(2H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.77-6.80(1H, m), 6.99-7.03(1H, m), 7.23-7.45(7H, m), 8.16(1H, t, J=9.2Hz), 8.19(1H, s), 8.49(1H, d, J=5.2Hz), 8.63(1H, s), 8.97(1H, s).

実施例 2 7 5

N- { 4- [4- (シクロプロピルウレイド) 3-フルオロフェノキシ] -7-メトキシキノリン-6-イル } アセタミド

実施例 2 6 4 と同様にして { 4- [4- (シクロプロピルウレイド) -3-フルオロフェノキシ] -7-メトキシキノリン-6-イル } カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 1 m g) をトリフルオロ酢酸 (3 m l) とチオアニソール (0 . 5 m l) の混液 40
で 6 0 °C 加熱攪拌し脱ベンジル化した。得られたアミノ体を実施例 2 6 5 と同様にアセチル化し、表記化合物 (2 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.40(2H, m), 0.58-0.63(2H, m), 2.14(3H, s), 2.46-2.55(1H, m), 3.99(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.2Hz), 6.77(1H, d, J=2.8Hz), 6.97-7.01(1H, m), 7.23(1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.41(1H, s), 8.15(1H, t, J=8.8Hz), 8.17(1H, br s), 8.48(1H, d, J=5.2Hz), 8.93(1H, s), 9.42(1H, s).

実施例 2 7 6

4- [4- (シクロプロピルウレイド) -2-メチルフェノキシ] -7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

実施例 1 1 と同様にして [4- (6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イロキシ) 50

シ) -3-メチルフェニル]カルバミックアシッドフェニルエステル(100mg)とシクロプロピルアミンから表記化合物(61mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.59-0.65(2H, m), 2.04(3H, s), 2.49-2.55(1H, m), 4.01(3H, s), 6.26(1H, d, J=5.2Hz), 6.41-6.47(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.35(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.42(1H, d, J=2.4Hz), 7.48(1H, s), 7.71(1H, br s), 7.84(1H, br s), 8.27-8.42(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.69(1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 276-1

4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドアミド

製造例 458-1と同様にして4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドアミド(1g)と4-アミノ-2-メチルフェノールから表記化合物(430mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.93(3H, s), 4.01(3H, s), 5.06-5.09(2H, m), 6.27(1H, d, J=5.2Hz), 6.49(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.4Hz), 6.54(1H, d, J=2.8Hz), 6.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, s), 7.71(1H, br s), 7.83(1H, br s), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.69(1H, s).

製造例 276-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]カルバミックアシッドフェニルエステル

製造例 17と同様にして4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドアミド(330mg)とクロル炭酸フェニルから表記化合物(112mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08(3H, s), 4.02(3H, s), 6.30(1H, d, J=5.2Hz), 7.19-7.55(9H, m), 7.73(1H, br s), 7.85(1H, br s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s), 10.33(1H, br s).

実施例 277

1-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 10と同様の手法により、4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン(90mg)と3-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(118mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.74-6.80(1H, m), 7.11-7.15(1H, m), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(1H, s), 7.29(1H, t, J=7.6Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.46-7.51(1H, d, m), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.87-7.92(1H, m), 8.08(1H, d, J=8.0Hz), 8.31(1H, s), 8.63-8.66(1H, m), 8.82(1H, br s), 8.93(1H, br s), 12.78(1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 277-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

製造例 7と同様にして、4-クロロ-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.8g)とニトロフェノール(1.45g)から表記化合物(1.0g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.33(1H, s), 7.37(1H, dd, J=4.8Hz, J=7.2Hz), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 7.88-7.94(1H, m), 8.12(1H, d, J=7.2Hz), 8.33(2H, d, J=9.2Hz), 8.38(1H, s), 8.66(1H, d, J=4.8Hz), 12.92(1H, br s).

製造例 277-2

4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

製造例 8と同様にして4-(4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1.0g)から、表記化合物(0.4g)を固

10

20

30

40

50

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.06(2H, br s), 6.60(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07(1H, s), 7.32-7.36(1H, m), 7.86-7.91(1H, m), 8.03(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.29(1H, s), 8.64(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 12.71(1H, br s).

実施例 278

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, d-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 10 と同様に、4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン (100 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物 (120 mg) を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.11(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(1H, s), 7.35(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87-7.92(1H, m), 8.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 8.64-8.66(1H, m), 8.73(1H, br s), 8.75(1H, br s), 12.78(1H, br s).

実施例 279

1-[4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イロキシ)-フェニル]-3-チアゾール-2-イル]ウレア

実施例 224 と同様に、4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン (100 mg) と (チアゾール-2-イル)カルバミックアシッドフェニルエステル (116 mg) をジメチルスルフォキシド (2.5 ml) 中、80℃で1時間加熱攪拌し、表記化合物 (110 mg) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.10(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.34-7.40(2H, m), 7.55(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87-7.93(1H, m), 8.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 8.63-8.67(1H, m), 9.06(1H, br s), 12.79(1H, br s).

実施例 280

1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イロキシ)-フェニル]ウレア

実施例 10 と同様の手法により、2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン (100 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物 (110 mg) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.07-7.16(3H, m), 7.28(1H, s), 7.33-7.38(2H, m), 7.42-7.48(2H, m), 7.87-7.93(1H, m), 8.08-8.14(2H, m), 8.33(1H, s), 8.53-8.56(1H, m), 8.64-8.66(1H, m), 9.08(1H, br s), 12.83(1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 280-1

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

製造例 7 と同様に、WO 97 02 266, PCT/EP 96/02728 に記載の 4-クロロ-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (0.7 g) とフルオロニトロフェノール (0.95 g) から表記化合物 (0.75 g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.34-7.45(3H, m), 7.74(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$), 7.89-7.94(1H, m), 8.12(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.28(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.41(1H, s), 8.65-8.68(1H, m), 12.96(1H, br s).

製造例 280-2

2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン

製造例 8 と同様の手法により 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリ

50

ジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(750mg)から表記化合物(450mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.10(2H, br s), 6.79-6.83(2H, m), 7.01-7.05(1H, m), 7.16(1H, s), 7.32-7.38(1H, m), 7.86-7.92(1H, m), 8.06(1H, d, J=7.6Hz), 8.31(1H, s), 8.064(1H, d, J=4.4Hz), 12.75(1H, br s).

実施例 281

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 10 と同様にして 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と 3-フルオロフェニル イソシアネイトから、表記化合物(30mg)を固体と得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.76-6.83(1H, m), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.27-7.39(4H, m), 7.48-7.53(1H, m), 7.87-7.94(1H, m), 8.11(2H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, s), 8.61-8.65(1H, m), 8.66(1H, brd, J=4.0Hz), 9.27(1H, br s), 12.83(1H, br s).

実施例 282

1-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 224 と同様の手法により、2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100mg)と (チアゾール-2-イル)カルバミック アシッド フェニル エステル(109mg)から表記化合物(100mg)を固体として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.07-7.17(2H, m), 7.29(1H, s), 7.35-7.44(3H, m), 7.87-7.95(1H, m), 8.08-8.15(2H, m), 8.34(1H, s), 8.66(1H, brd, J=4.0Hz), 8.99(1H, br), 10.81(1H, br s), 12.83(1H, br s).

実施例 283

1-シクロプロピル-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 224 と同様にして 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(75mg)と シクロプロピルカルバミック アシッド フェニル エステル(66mg)から、表記化合物(15mg)を固体として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.42(2H, m), 0.60-0.66(2H, m), 2.49-2.57(1H, m), 6.76(1H, d, J=2.4Hz), 7.01-7.05(1H, m), 7.24-7.29(2H, m), 7.33-7.37(1H, m), 7.86-7.92(1H, m), 8.05-8.12(2H, m), 8.13-8.16(1H, m), 8.32(1H, s), 8.62-8.66(1H, m), 12.79(1H, br s).

実施例 284

7-(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 454 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル(0.73g)から表記化合物(0.56g)を固体として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.61-2.72(4H, m), 2.44-2.58(6H, m), 2.68-2.73(1H, m), 3.99-4.06(1H, m), 4.20(1H, dd, J=6.0Hz, J=10.4Hz), 4.29(1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.02(1H, br s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.44-6.48(1H, m), 6.99(1H, dd, J=1.6Hz, J=8.4Hz), 7.43-7.47(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 284-1

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル

(2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートを用い、実施例 7 と同様の手法により、4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒド 50

ロキシキノリン-6-カルボニトリル (1 g) から表記化合物 (0.73 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82(1h, dd, J=2.4Hz, J=4.8Hz), 2.91(1H, t, J=4.8Hz), 3.44-3.49(1H, m), 4.17(1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.44(1H, d, J=5.2Hz), 6.46-6.48(1H, m), 6.99(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.44-7.46(2H, m), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s), 11.31(1H, br s).

実施例 285

5-[6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ) キノリン-4-イロキシ] インドール-1-カルボキシリックアシッド シクロプロピルアミド

10

7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ) -4-(1H-インドール-5-イロキシ) キノリン-6-カルボニトリル (0.56 g) をトリエチルシリルクロリドとイミダゾールを用いてシリルエーテル化し、目的物を0.48 g 得た。実施例 310 と同様の手法により、トリエチルシリルエーテル体 (0.2 g) からアミド体を得、酢酸、テトラヒドロフラン、水の混合液中 50℃ で脱保護し表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.84-1.94(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.73-2.79(1H, m), 3.07-3.16(2H, m), 3.33-3.38(2H, m), 3.57-3.64(2H, m), 4.28-4.36(3H, m), 6.55(1h, d, J=5.6Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.66(1h, s), 7.88(1H, d, J=3.6Hz), 8.32(1H, d, J=2.8Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.74(1H, d, J=5.6Hz), 8.87(1H, s).

20

実施例 286

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ) キノリン-4-イロキシ] インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様に 4-(1H-インドール-5-イロキシ) -7-(3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ) キノリン-6-カルボニトリル (150 mg) から表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.64-1.72(4H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.38-2.48(4H, m), 2.59(2h, d, J=6.8Hz), 2.74-2.81(1H, m), 4.33(2H, d, J=6.4Hz), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1h, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, s), 7.90(1H, d, J=3.6Hz), 8.23(1H, d, J=2.8Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.79(1H, s).

30

実施例 287

5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ) キノリン-4-イロキシ] インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様に、4-(1H-インドール-5-イロキシ) -7-(2-メトキシエトキシ) キノリン-6-カルボニトリル (450 mg) から表記化合物 (210 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.65(2H, m), 0.71-0.77(2H, m), 2.74-2.82(1H, m), 3.76-3.80(2H, m), 0.59-0.65(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, s), 7.90(1H, d, J=3.6Hz), 8.30(1H, d, J=2.8Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.79(1H, s).

40

中間体は、以下のように合成した。

製造例 287-1

4-(1H-インドール-5-イロキシ) -7-(2-メトキシエトキシ) キノリン-6-カルボニトリル

実施例 309 と同様に 4-クロロ-7-メトキシエトキシ-6-シアノキノリン (1.0 g) と 5-ヒドロキシインドールから表記化合物 (0.8 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.39-4.43(2H, m), 6.43(1H, d, J=5.6Hz), 6.45-6.49(1h, m), 6.99(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.43-7.47(2H, m), 7.52(1

50

h, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, s), 11.31(1H, br s).

実施例 288

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (1.98 g) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジンの塩酸塩から表記化合物 (1.27 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.64-1.72(4H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.42-2.48(4H, m), 2.59(2H, t, J=7.2Hz), 4.32(2H, t, J=6.4Hz), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 6.46-6.48(1H, m), 6.99(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.43-7.47(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 11.30(1H, br s). 10

実施例 289

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル (200 mg) から表記化合物 (155 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66-1.76(4H, m), 1.98-2.07(2H, m), 2.52-2.61(4H, m), 2.70(2H, t, J=7.2Hz), 4.34(2H, t, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.63(1H, d, J=3.6Hz), 6.95(1H, d, J=4.4Hz), 7.16(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.38(1H, d, J=4.4Hz), 7.50(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, s), 8.09(1H, d, J=3.6Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, d, J=8.8Hz), 8.81(1H, s). 20

実施例 290

5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (31 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37(3H, s), 3.77-3.80(2H, m), 4.41(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.59-6.64(1H, m), 6.88-6.95(1H, m), 7.12-7.18(1H, m), 7.32-7.39(1H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.62(1H, s), 8.06-8.13(1H, m), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.69-8.77(1H, m), 8.81(1H, s). 30

実施例 291

5-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

実施例 310 と同様にして 5-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)インドール (4.5 g) と (2-フルオロエチル)カルバミックアシッド フェニルエステルから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.54-3.61(1H, m), 3.61-3.66(1H, m), 4.53(1H, t, J=4.8Hz), 4.65(1H, t, J=4.8Hz), 5.45(2H, s), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.73(1H, d, J=3.6Hz), 7.20(1H, d, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.34-7.39(1H, m), 7.42-7.47(2H, m), 7.53-7.57(3H, m), 7.70(1H, s), 7.98(1H, d, J=3.6Hz), 8.36(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, t, J=5.2Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s). 40

実施例 292

5-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

製造例 21 と同様の手法により、5-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド (3 g) からトリフルオロ酢酸を用いて表記化合物 (2.17 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.54-3.59(1H, m), 3.61-3.65(1H, m), 4.53(1H, t, J=5.2Hz) 50

z), 4.65(1H, t, J=5.2Hz), 6.39(1H, d, J=5.2Hz), 6.73(1H, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.41(1H, s), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.98(1H, d, J=3.6Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, t, J=5.2Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 2 9 3

5-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-4-イロキシ]
インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

実施例 3 0 1 と同様にして 5-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ)インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド (1 g) と 4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから tert-ブトキシカルボニル体 (150 mg) を得た後、トリフルオロ酢酸で tert-ブトキシカルボニル基を脱保護して表記化合物 (97 mg) を固体として得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.48-1.61(2H, m), 1.95-2.02(2H, m), 2.16-2.26(1H, m), 2.92-3.01(2H, m), 3.28-3.38(2H, m), 3.54-3.59(1H, m), 3.61-3.66(1H, m), 4.02-4.07(1H, m), 4.22(2H, d, J=6.4Hz), 4.53(1H, t, J=5.2Hz), 4.65(1H, t, J=5.2Hz), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.74(1H, d, J=4.0Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.54(1H, d, J=2.4Hz), 7.64(1H, s), 7.99(1H, d, J=4.0Hz), 8.36(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, t, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

実施例 2 9 4

5-[6-シアノ-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-イロキシ]
インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド 20

実施例 3 0 2 と同様にして 5-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド (97 mg) から表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.52-1.61(2H, m), 1.89-2.07(5H, m), 2.31(3H, s), 2.92-2.98(2H, m), 3.69-3.74(1H, m), 3.76-3.81(1H, m), 4.30(2H, d, J=6.0Hz), 4.68(1H, t, J=5.2Hz), 4.80(1H, t, J=5.2Hz), 6.63(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, d, J=4.0Hz), 7.35(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=2.4Hz), 7.73(1H, s), 8.13(1H, d, J=4.0Hz), 8.51(1H, d, J=8.8Hz), 8.65(1H, t, J=5.2Hz), 8.83(1H, d, J=5.2Hz), 8.94(1H, s).

実施例 2 9 5

5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ]
インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド 30

実施例 3 1 0 と同様にして 7-(メトキシエトキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (77 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 3.28-3.33(2H, m), 3.37(1H, s), 3.76-3.80(2H, m), 4.40-4.44(2H, m), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, s), 7.93(1H, d, J=3.6Hz), 8.24(1H, d, J=5.2Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

実施例 2 9 6

7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル 40

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.8 g) と 3-ジエチルアミノプロピルクロリドから表記化合物 (0.46 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.88-1.94(2H, m), 2.43-2.49(4H, m), 2.59(2H, t, J=6.8Hz), 4.30(2H, t, J=6.0Hz), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.45-6.48(1H, m), 6.98(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.43-7.47(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 11.30(1H, br s).

実施例 2 9 7

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]
インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド 50

インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様の手法により、7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (230 mg) から表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.94(2H, m), 2.43-2.49(4H, m), 2.59(2H, t, J=7.2Hz), 3.29-3.37(2H, m), 4.31(2H, t, J=6.0Hz), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.57(1H, s), 7.93(1H, d, J=3.6Hz), 8.24(1H, t, J=5.2Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s).

実施例 2985-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (0.5 g) から表記化合物 (0.21 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.95(2H, m), 2.43-2.49(4H, m), 2.59(2H, t, J=6.8Hz), 2.74-2.81(1H, m), 4.31(2H, t, J=6.0Hz), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.56(1H, s), 7.90(1H, d, J=3.6Hz), 8.30(1H, d, J=3.2Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s).

実施例 2995-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (31 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.85-1.99(4H, m), 2.40-2.49(2H, m), 3.01-3.48(8H, m), 4.39(2H, t, J=6.0Hz), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, s), 7.96(1H, d, J=3.6Hz), 8.28(1H, t, J=5.2Hz), 8.36(1H, d, J=8.6Hz), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s).

実施例 3005-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (80 mg) から表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00(6H, t, J=7.2Hz), 1.93-2.01(2H, m), 2.59(4H, q, J=7.2Hz), 2.72(2H, t, J=6.8Hz), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.64(1H, d, J=3.6Hz), 6.98(1H, d, J=4.0Hz), 7.16(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.40(1H, d, J=4.0Hz), 7.50(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, s), 8.09(1H, d, J=3.6Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, d, J=8.8Hz), 8.81(1H, s).

実施例 3016-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イル)メチルオキシキノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (0.25 g, 0.5015 mmol) をエタノール (2 ml), テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、室温で濃塩酸 (0.2 ml) を加え、そのまま 17 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸

10

20

30

40

50

着させ、NHシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル・メタノール系）にて精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（15 mg, 0.0376 mmol, 7.51%）を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23-1.29(2H, m), 1.74-1.77(2H, m), 1.95(1H, br s), 2.48-2.55(2H, m), 2.97-3.00(2H, m), 4.12(2H, d, J=5.6 Hz), 6.43(1H, d, J=5.2 Hz), 6.47(1H, s), 6.88(1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.45(1H, d, J=2.4 Hz), 7.46(1H, s), 7.52(1H, d, J=9.2 Hz), 7.57(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2 Hz), 8.79(1H, s), 11.31(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 301-1

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン
7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-クロロキノリン (23 g, 78.03 mmol)
をN-メチルピロリドン (15.8 ml) に懸濁させ、5-ヒドロキシインドール (12.5 g, 83.64 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (15.8 ml) を加え、150℃で10時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水、テトラヒドロフランを加え、結晶を完全に溶解させた。テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・テトラヒドロフラン系）にて精製し、濃塩酸 (0.2 ml) を加え、そのまま17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテル・ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (12.5 g, 31.93 mmol, 40.92%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45(2H, s), 6.44(1H, d, J=5.2 Hz), 6.47(1H, m), 6.99(1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37(1H, t, J=7.4 Hz), 7.42-7.46(4H, m), 7.51-7.56(3H, m), 7.69(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2 Hz), 8.82(1H, s), 11.29(1H, s).

製造例 301-2

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン
7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン (3 g, 76642 mmol) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末 (500 mg, 含水品) を加え、水素雰囲気下室温で11時間攪拌した。10%パラジウム-カーボン粉末 (300 mg, 含水品) を追加し、水素雰囲気下室温で9時間攪拌した後、さらに10%パラジウム-カーボン粉末 (200 mg, 含水品) を追加し、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒を濾去し、これをエタノールで洗浄した後、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール=3：1で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (1.82 g, 6.0402 mmol, 79.12%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.34(1H, d, J=5.4 Hz), 6.46(1H, m), 6.98(1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.40-7.46(3H, m), 7.51(1H, d, J=8.8 Hz), 8.58(1H, d, J=5.4 Hz), 8.70(1H, s), 11.29(1H, s), 11.58(1H, s).

製造例 301-3

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン (1.72 g, 5.7084 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.87 g, 6.2792 mmol), tert-ブチル 4-ブロモメチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.75 g, 6.2792 mmol) を加え、70℃で7時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチル・テトラヒド

10

20

30

40

50

ロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）にて精製し、得られた黄色油状物に酢酸エチル・エタノール・ヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール＝１０：１で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（１．７８６ｇ，３．３８５２mmol，５９．３０％）を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.06(1H, m), 2.78(2H, m), 3.98-4.02(2H, n), 4.17(2H, d, J=6.4Hz), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 6.49(1H, s), 6.98(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.44-7.46(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.79(1H, s), 11.30(1H, s).

10

実施例 302

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン（３０mg，０．０７５３mmol）をテトラヒドロフラン（２．５ml），メタノール（２．５ml）に溶解し、酢酸（０．００９ml），ホルマリン水溶液（０．０４７ml，０．５６４８mmol，１２N）を加えた。さらに室温でソジウムシアノボロハイドライド（１０mg）を加え、室温で１時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをNHシリカゲルに吸着させた。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させた。結晶を濾取し、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物（７mg，０．０１７０mmol，２２．５４％）を得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.44(2H, m), 1.76-1.91(5H, m), 2.15(3H, s), 2.78-2.82(2H, m), 4.14(2H, d, J=6.0Hz), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.47(1H, s), 6.98(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.44-7.46(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s), 11.312(1H, s).

実施例 303

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

30

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン（１８０mg，０．０７５３mmol）をトリフルオロ酢酸（１ml）に溶解し、室温で０．５時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、得られたアモルファルにエタノールを加えて結晶化させた。これをヘキサンで希釈した後結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物（１３２mg，０．２８１１mmol，８８．９６％）を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.59(2H, m), 1.96-2.01(2H, m), 2.21(1H, br s), 2.93-2.99(2H, m), 3.28-3.37(4H, m), 4.22(2H, d, J=6.0Hz), 6.49(1H, d, J=5.6Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.64(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.8Hz), 8.26(1H, t, J=5.4Hz), 8.36(1H, d, J=8.8Hz), 8.42(1H, br s), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.81(1H, s).

40

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例 303-1

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン（３５０mg，０．

50

7062 mmol), フェニル N-エチルカルバメート (140 mg) を用いてを用いて実施例 310 と同様の反応により、無色結晶として標題化合物 (180 mg, 0.3160 mmol, 44, 74%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.35(2H, m), 1.40(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.16(1H, m), 2.79(2H, m), 3.32(2H, q, J=7.0Hz), 3.98-4.02(2H, m), 4.18(2H, d, J=6.0Hz), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.8Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, s), 7.93(1H, d, J=3.8Hz), 8.22(1H, br s), 8.35(1H, d, J=9.2Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.79(1H, s).

実施例 304

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル) メチルオキシ] キノリン 10

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル) メチルオキシ] キノリン (122 mg, 0.2598 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行った後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=10:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (28 mg, 0.0579 mmol, 22.29%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.38-1.47(2H, m), 1.78-1.93(5H, m), 2.18(3H, s), 2.80-2.84(2H, m), 3.33-3.37(2H, m), 4.17(2H, d, J=6.0Hz), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.72(1H, d, J=3.6Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.54(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(1H, s), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.25(1H, m), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s). 20

実施例 305

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル) メチルオキシ] キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ) ピペリジン-4-イル) メチルオキシ] キノリン (965 mg, 1.6590 mmol) を用いて実施例 301 と同様にして、淡黄色結晶として標題化合物 (962 mg, quant.) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.60-0.64(2H, m), 0.71-0.74(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.96-2.00(2H, m), 2.21(1H, m), 2.75-2.81(1H, m), 2.90-2.98(2H, m), 3.28-3.36(2H, m), 4.21(2H, d, J=6.0Hz), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, d, J=3.8Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.64(1H, s), 7.92(1H, d, J=3.8Hz), 8.33(1H, m), 8.36(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, br s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.81(1H, s). 30

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例 305-1

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ) ピペリジン-4-イル) メチルオキシ] キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ) ピペリジン-4-イル) メチルオキシ] キノリン (1.0 g, 2.0056 mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート (426 mg) を用いてを用いて実施例 310 と同様の反応により、淡赤色結晶として標題化合物 (965 mg, 1.6590 mmol, 82.72%) を得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.21-1.33(2H, m), 1.40(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.07(1H, m), 2.40-2.70(3H, m), 3.95-4.15(2H, m), 4.18(2H, d, J=6.0Hz), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.80(1H, d, J=3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, s), 7.90(1H, d, J=3.6Hz), 8.29(1H, br s), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.79(1H, s).

実施例 306

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7 50

— [(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (862 mg, 1.7900 mmol) を用いて実施例 302 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (335 mg, 0.6760 mmol, 37.76%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.76-1.91(5H, m), 2.16(3H, s), 2.74-2.82(3H, m), 4.15(2H, d, J=6.0Hz), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.8Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, s), 7.90(1H, d, J=3.8Hz), 8.30(1H, d, J=2.4Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s).

10

実施例 307

6-シアノ-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (220 mg, 0.3522 mmol) を用いて実施例 301 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (114 mg, 0.2136 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.50-1.60(2H, m), 1.97-2.01(2H, m), 2.22(1H, br s), 2.93-2.99(2H, m), 3.31-3.37(2H, m), 4.22(2H, d, J=5.6Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.0Hz), 7.09(1H, d, J=4.2Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=4.2Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.65(1H, s), 8.09(1H, d, J=3.0Hz), 8.10-8.67(1H, br s), 8.67(1H, d, J=8.8Hz), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.83(1H, s).

20

出発原料は以下のように合成した。

製造例 307-1

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (300 mg, 0.6017 mmol), 水素化ナトリウム (51 mg, 1.2636 mmol, 60% in oil), フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート (146 mg, 0.6619 mmol) を用いて実施例 312 と同様の反応により、淡黄色結晶として標題化合物 (220 mg, 0.3522 mmol, 58.53%) を得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21-1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.06(1H, m), 2.78(2H, m), 3.98-4.02(2H, m), 4.17(2H, d, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, d, J=3.4Hz), 7.08(1H, d, J=4.6Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4Hz, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=4.6Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, s), 8.08(1H, d, J=3.4Hz), 8.67(1H, d, J=9.2Hz), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

実施例 308

6-シアノ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

40

6-シアノ-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン (104 mg, 0.1982 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (38 mg, 0.0705 mmol, 35.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.48(2H, m), 1.83-1.95(3H, m), 2.08-2.15(2H, m), 2.29(3H, s), 2.93-2.96(2H, m), 4.19(2H, d, J=5.6Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.67(1H, d, J=3.4Hz), 7.01(1H, d, J=4.4Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, 9.2Hz), 7.42(1H, d, J=4.4Hz), 7.53(1H, d, J=

50

2.4Hz), 7.62(1H, s), 7.81(1H, d, J=3.4Hz), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, d, J=9.2Hz), 8.83(1H, s).

実施例 3 0 9

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (2.0 g, 8.4509 mmol), 5-ヒドロキシインドール (1.68 g), ジイソプロピルエチルアミン (2.2 ml), N-メチルピロリドン (2.2 ml) を混合し、150℃で5時間加熱攪拌した。放冷後一部固化した反応溶液をジメチルスルホキシドに溶解した後、NHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに（酢酸エチル-メタノール系）にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジメチルエーテル、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：5で結晶を洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として標題化合物 (1.291 g, 3.8698 mmol, 45.79%) を得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, J=5.2Hz), 6.46(1H, br s), 6.98(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.43-7.45(2H, m), 7.48(1H, s), 7.51(1H, d, J=8.4Hz), 7.71(1H, br s), 7.84(1H, br s), 8.58(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 11.29(1H, s).

実施例 3 1 0

6-カルバモイル-4-[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 mg, 0.3 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (12 mg, 0.3 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。これにフェニル N-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (84 mg, 0.1718 mmol, 57.28%) を得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, J, J=5.2Hz), 6.81(1H, d, J=3.8Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.23(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.39-7.49(1H, m), 7.51(1H, s), 7.50-7.58(2H, m), 7.72(1H, br s), 7.85(1H, br s), 8.11(1H, d, J=3.8Hz), 8.32(1H, d, J=8.8Hz), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 10.03(1H, s).

30

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 0-1

フェニル N-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート

2,4-ジフルオロアニリン (10 ml, 98.21 mmol) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、これに室温でピリジン (8.7 ml, 108.33 mmol) を加え、攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (13.6 ml, 108.33 mmol) を15分かけて滴下し、その後室温で24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、薄紫色結晶として標題化合物 (21.00 g, 84.26 mmol, 85.80%) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.05-7.12(1H, m), 7.19(2H, d, J=7.6Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, m), 7.41(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.68(1H, m), 9.91(1H, br s).

実施例 3 1 1

6-カルバモイル-4-[1-(4-ジフルオロフェニルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 mg, 0.3 mmol), フェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート

50

ト (86 mg) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (60 mg, 0.1275 mmol, 42.51%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, d, J=5.2Hz), 6.79(1H, d, J=3.6Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, J=2.0Hz), 7.67(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz), 7.73(1H, br s), 7.85(1H, br s), 8.13(1H, d, J=3.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.8Hz), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 10.16(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 311-1

フェニル N-(4-ジフルオロフェニル)カルバメート

4-フルオロアニリン (5 ml, 52.78 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の方法により、薄紫色結晶として標題化合物 (10.031 g, 43.38 mmol, 82.19%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.13-7.27(5H, m), 7.39-7.44(2H, m), 7.48-7.52(2H, m), 10.26(1H, s).

実施例 312

6-カルバモイル-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

水素化ナトリウム (50 mg, 1.2524 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に懸濁させ、ここに室温でフェニル N-(2, 4-ジフルオロフェニル)カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol)、ついで 6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (200 mg, 0.5964 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これに反応溶液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン-テトラヒドロフラン系) に付した。得られた結晶を 1 滴のジメチルスルホキシドで湿らせた後にエタノールに懸濁後結晶を濾取、エタノールで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (138 mg, 0.3003 mmol, 50.36%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, d, J=3.6Hz), 7.09(1H, d, J=4.4Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=4.4Hz), 7.51(1H, s), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.73(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.08(1H, d, J=3.6Hz), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.67(1H, d, J=8.8Hz), 8.74(1H, s), 13.16(1H, s).

実施例 313

6-カルバモイル-4-(1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 g, 0.3 mmol), フェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート (56 mg) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (35 mg, 0.0840 mmol, 28.02%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.62(2H, m), 0.73(2H, m), 2.78(1H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.2Hz), 7.18(1H, d, J=9.0Hz), 7.50(2H, m), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 7.89(1H, d, J=3.2Hz), 8.30(1H, s), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 313-1

フェニル N-シクロプロピルカルバメート

シクロプロピルアミン (3 ml, 43.29 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル:ヘキサン=1:2 に懸濁、結晶濾取、ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2 で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (5.832 g, 32.91 mmol, 76.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.60-0.65(2H, m), 0.76-0.80(2H, m), 2.69(1H, brs), 5.23(

1H, brs), 7.13(2H, d, J=7.6Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 3 1 4

6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

実施例 3 1 5

4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(2-フルオロエチルウレイドカルバモイル)-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (800 mg, 2.3998 mmol), 水素化ナトリウム (104 mg, 2.5918 mmol), フェニル N-(2-フルオロエチル) カルバメート (483 mg, 2.6398 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、原料を取り除いた後、得られたものを更に NH-シリカゲルに吸着させ、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、低極性、高極性それぞれの化合物を結晶として得た。これらをそれぞれエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈した。結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として低極性化合物 4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(2-フルオロエチルウレイドカルバモイル)-7-メトキシキノリン (49 mg, 0.0958 mmol, 3.99%) を、また、淡黄色結晶として高極性化合物 6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン (632 mg, 1.4961 mmol, 62.34%) を得た。

低極性 (実施例 3 1 5)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.59(4H, m), 4.01(3H, s), 4.47(1H, m), 4.53(1H, m), 4.59(1H, m), 4.65(1H, m), 6.46(1H, d, J=4.4Hz), 6.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 7.53(2H, s), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, m), 8.51(1H, s), 8.63(1H, m), 8.64(1H, d, J=4.4Hz), 10.62(1H, s).

高極性 (実施例 3 1 4)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, dt, J=5.0Hz, 5.0Hz), 3.63(1H, dt, J=5.0Hz, 5.0Hz), 4.02(3H, s), 4.53(1H, t, J=5.0Hz), 4.65(1H, t, J=5.0Hz), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 6.73(1H, d, J=3.8Hz), 7.19(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.98(1H, d, J=3.8Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, t, J=5.0Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

なお、出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 4-1

フェニル N-(2-フルオロエチル) カルバメート

2-フルオロエチルアミン (0.5 g, 5.0321 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、室温でピリジン (0.87 ml, 10.5674 mmol) を加えて攪拌した。これを氷令し、クロロギ酸フェニル (0.67 ml, 5.2837 mmol) を滴下し、滴下終了後室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (0.797 g, 4.3509 mmol, 86.46%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.55(1H, q, J=4.8Hz), 3.62(1H, q, J=4.8Hz), 4.51(1H, t, J=4.8Hz), 4.62(1H, t, J=4.8Hz), 5.39(1H, brs), 7.13(2H, d, J=7.6Hz), 7.21(1H, t, J=7.6Hz), 7.37(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 3 1 6

6-カルバモイル-4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ) 50

)-7-メトキシキノリン

実施例 3 1 7

4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-エチルウレイドカルバモイル-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (1.2 g, 3.6141 mmol), フェニル N-4-エチルカルバメート (822 mg, 4.9761 mmol), 水素化ナトリウム (195 mg, 4.8799 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶としてそれぞれ低極性化合物 4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-エチルウレイドカルバモイル-7-メトキシキノリンを (105 mg, 0.2208 mmol, 6.11 %)、高極性化合物 6-カルバモイル-4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (506 mg, 1.2511 mmol, 34.62 %) を得た。

低極性 (実施例 3 1 7)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.11(3H, t, J=7.2Hz), 1.77(3H, t, J=7.2Hz), 3.23(2H, q, J=7.2Hz), 3.29(2H, q, J=7.2Hz), 4.01(3H, s), 6.45(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.52(1H, s), 7.93(1H, d, J=3.6Hz), 8.24(1H, t, J=5.6Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.44(1H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 3 1 6)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 3.32(2H, q, J=7.2Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.93(1H, d, J=3.6Hz), 8.23(1H, t, J=5.6Hz), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 6-1

フェニル N-エチルカルバメート

エチルアミン塩酸塩 (20.3 g, 0.25 mol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (33.33 g, 0.2018 mol, 80.71 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.21(3H, t, J=7.2Hz), 3.31(2H, m), 5.02(1H, brs), 7.12(2H, d, J=7.6Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 3 1 8

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン

実施例 3 1 9

7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (400 mg, 1.2 mmol), フェニル N-ノルマルプロピルカルバメート (237 mg, 1.3199 mmol), 水素化ナトリウム (55 mg, 1.3199 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶としてそれぞれ低極性化合物 7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリンを (49 mg, 0.0973 mmol, 8.11 %)、高極性化合物 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-ノルマルプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン (218 mg, 0.5210 mmol, 43.41 %) を得た。

低極性 (実施例 3 1 9)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.51(2H, q, 50

J=7.2Hz), 1.59(2H, q, J=7.2Hz), 3.18(2H, t, J=7.2Hz), 3.25(2H, t, J=7.2Hz), 4.02(3H, s), 6.45(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.27(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.52(1H, s), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.22(1H, m), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.47(1H, brs), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 10.45(1H, s).

高極性 (実施例 3 1 8)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.58(2H, q, J=7.2Hz), 3.24(2H, q, J=7.2Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.49(1H, brs), 7.95(1H, d, J=3.6Hz), 8.23(1H, t, J=5.2Hz), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

10

製造例 3 1 8 - 1

フェニル N-(n-プロピル)カルバメート

n-プロピルアミン (4.1 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.502 g, 25.12 mmol, 50.24%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.41-1.50(2H, m), 3.00(2H, q, J=6.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.0Hz), 7.17(1H, t, J=8.0Hz), 7.36(2H, t, J=8.0Hz), 7.72(1H, m).

実施例 3 2 0

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]キノリン

20

実施例 3 2 1

7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(1-メチル)エチルウレイドカルバモイルキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (400 mg, 1.2 mmol), フェニル N-(1-メチル)エチルカルバメート (237 mg), 水素化ナトリウム (55 mg, 1.3199 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として低極性化合物 7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(1-メチル)エチルウレイドカルバモイルキノリン (62 mg, 0.1231 mmol, 10.26%) を、また、無色結晶として高極性化合物 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(1-メチル)エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ]キノリン (309 mg, 0.7384 mmol, 43.41%) を得た。

30

無色結晶として標題化合物 (60 mg, 0.1275 mmol, 61.54%) を得た。

低極性 (実施例 3 2 1)

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17(6H, d, J=5.8Hz), 1.22(6H, d, J=5.8Hz), 3.88(1H, m), 4.01(3H, s), 4.03(1H, m), 6.45(1H, d, J=5.4Hz), 6.69(1H, d, J=3.4Hz), 7.16(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 7.50(1H, d, J=2.4Hz), 7.52(1H, s), 7.98(1H, s), 7.99(1H, d, J=3.4Hz), 8.33(2H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.4Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 3 2 0)

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23(6H, d, J=6.4Hz), 4.00(1H, m), 4.33(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.4Hz), 6.69(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.97(1H, s), 7.99(1H, d, J=3.5Hz), 8.33(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.4Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 0 - 1

フェニル N-(i-プロピル)カルバメート

i-プロピルアミン (4.3 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (5.105 g, 28.48 mmol, 56.97%)

50

)を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01(6H, d, J=6.4Hz), 3.58-3.67(1H, m), 7.07(2H, d, J=7.6Hz), 7.17(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(2H, t, J=7.6Hz), 7.65(1H, m).

実施例 3 2 2

4-(1-ノルマルブチルカルバモイル-1 H-インドール-5-イルオキシ)-6-カルバモイル-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1 H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (335 g, 1.0 mmol), フェニル N-ノルマルブチルカルバメート (213 mg, 1.1 mmol), 水素化ナトリウム (44 mg, 1.1 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (203 mg, 0.4694 mmol, 46.94%) を得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.36(2H, m), 1.55(2H, m), 3.29(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50-7.52(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J=3.6Hz), 8.22(1H, t, J=5.4Hz), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.4Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 2-1

フェニル N-(n-ブチル)カルバメート

n-ブチルアミン (4.9 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製することにより、無色油状物として標題化合物 (8.11 g, 41.97 mmol, 71.97%) を得た。 20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.45(2H, m), 1.52-1.60(2H, m), 3.27(2H, q, J=7.2Hz), 5.01(1H, brs), 7.12(2H, d, J=7.2Hz), 7.19(1H, t, J=7.2Hz), 7.35(2H, t, J=7.2Hz).

実施例 3 2 3

6-カルバモイル-4-[1-(1,1-ジメチルエチルカルバモイル)-1 H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1 H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (335 mg, 1.0 mmol), フェニル N-(1,1-ジメチルエチル)カルバメート (213 mg, 1.1 mmol), 水素化ナトリウム (44 mg, 1.1 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (225 mg, 0.5203 mmol, 52.03%) を得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.42(9H, s), 4.02(3H, s), 6.41(1H, d, J=5.0Hz), 6.65(1H, d, J=3.8Hz), 7.15(1H, dd, J=2.4Hz, 9.2Hz), 7.50(2H, s), 7.63(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.95(1H, d, J=3.8Hz), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.61(1H, d, J=5.0Hz), 8.73(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 3-1

フェニル N-(t-ブチル)カルバメート

t-ブチルアミン (5.3 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の方法により、ピンク色結晶として標題化合物 (3.910 g, 20.23 mmol, 40.46%) を得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26(9H, s), 7.05(2H, d, J=8.0Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.35(2H, t, J=8.0Hz), 7.53(1H, s).

実施例 3 2 4

6-カルバモイル-4-[1-(3-フルオロプロピルカルバモイル)-1 H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1 H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート (181 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9 50

1.84 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (1.05 g, 0.2406 mmol, 28.82%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.89-2.03(2H, m), 3.39(2H, m), 4.02(3H, s), 4.49(1H, t, J=6.0Hz), 4.61(1H, d, J=6.0Hz), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J=3.6Hz), 8.32(1H, t, J=5.4Hz), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 324-1

フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート

3-フルオロプロピルアミン塩酸塩 (0.92 g (weight), 8.10 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製することにより、ピンク色結晶として標題化合物 (0.470 g, 2.3832 mmol, 29.42%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.96(1H, m), 2.03(1H, m), 3.44(2H, q, J=6.4Hz), 4.54(1H, t, J=5.6Hz), 4.65(1H, t, J=5.6Hz), 5.22(1H, brs), 7.12(2H, d, J=7.6Hz), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 325

6-カルバモイル-4-[1-(3-クロロプロピルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-クロロプロピル)カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (136 mg, 0.3003 mmol, 35.97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03(2H, q, J=6.4Hz), 3.42(2H, q, J=6.4Hz), 3.74(2H, t, J=6.4Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J=3.6Hz), 8.30(1H, d, J=5.4Hz), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 325-1

フェニル N-(3-クロロプロピル)カルバメート

3-クロロプロピルアミン塩酸塩 (6.5 g, 50 mmol) を用いて、製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.316 g, 20.20 mmol, 40.40%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91(2H, quintet, J=6.0Hz), 3.18(2H, q, J=6.0Hz), 3.68(2H, t, J=6.0Hz), 7.08(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(1H, t, J=8.0Hz), 7.35(2H, t, J=8.0Hz), 7.81(1H, t, J=6.0Hz).

実施例 326

6-カルバモイル-4-[1-(3-エトキシプロピルカルバモイル)1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-エトキシプロピル)カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (103 mg, 0.2227 mmol, 26.67%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01(3H, t, J=6.8Hz), 1.80(2H, t, J=6.8Hz), 3.34(2H, q, J=6.8Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.02(3H, s), 6.24(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.93

(1H, d, J=3.6Hz), 8.22(1H, t, J=5.2Hz), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 6 - 1

フェニル N - (3 - エトキシプロピル) カルバメート

3 - エトキシプロピルアミン (6.0 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (10.76 g, 48.19 mmol, 96.39%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.85(2H, quintet, J=6.0Hz), 3.40(2H, q, J=6.0Hz), 3.51(2H, q, J=7.0Hz), 3.56(2H, t, J=6.0Hz), 5.58(1H, brs), 7.12(2H, d, J=7.6Hz), 7.18(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 3 2 7

6 - カルバモイル - 4 - [1 - (3 - ジエチルアミノプロピルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (240 mg, 0.7157 mmol), フェニル N - (3 - ジエチルアミノプロピル) カルバメート (197 mg, 0.7872 mmol), 水素化ナトリウム (31 mg, 0.7872 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (65 mg, 0.1328 mmol, 18.55%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J=7.2Hz), 1.69(2H, m), 2.42-2.48(6H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.91(1H, d, J=3.6Hz), 8.26(1H, t, J=5.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.4Hz), 8.72(1H, s).

製造例 3 2 7 - 1

フェニル N - (3 - ジエチルアミノプロピル) カルバメート

3 - ジエチルアミノプロピルアミン (7.9 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (7.21 g, 28.80 mmol, 57.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.06(6H, t, J=7.0Hz), 1.71(2H, quintet, J=6.0Hz), 2.49-2.57(6H, m), 3.36(2H, q, J=6.0Hz), 6.83(1H, brs), 7.12(2H, t, J=7.6Hz), 7.17(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 3 2 8

6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - [1 - (3 - メチルチオプロピル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] キノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N - (3 - メチルチオプロピル) カルバメート (207 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (177 mg, 0.3810 mmol, 45.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.84(2H, tt, J=6.8Hz, 6.8Hz), 2.48(3H, s), 2.55(2H, t, J=6.8Hz), 3.57(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.0Hz), 6.70(1H, d, J=3.4Hz), 7.18(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s), 7.72(1H, s), 7.85(1H, s), 7.94(1H, d, J=3.4Hz), 8.27(1H, brs), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.0Hz), 8.72(1H, s).

製造例 3 2 8 - 1

フェニル N - (3 - メチルチオプロピル) カルバメート

3 - メチルチオプロピルアミン (5.5 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (10.486 g, 46.54 mmol, 93.08%) を得た。

0.8%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.89(2H, quintet, J=6.8Hz), 2.12(3H, s), 2.58(2H, t, J=6.8Hz), 3.38(2H, q, J=6.8Hz), 5.21(1H, brs), 7.12(2H, t, J=7.6Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(2H, t, J=7.6Hz).

実施例 3 2 9

6-カルバモイル-4-[1-(2-クロロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(2-クロロエチル)カルバメート (184 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として標題化合物 (36 mg, 0.0820 mmol, 9.82%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 4.03(2H, t, J=9.2Hz), 4.59(2H, t, J=9.2Hz), 6.44(1H, d, J=5.6Hz), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 7.24(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, brs), 7.76(1H, d, J=3.6Hz), 7.85(1H, brs), 8.38(1H, d, J=8.8Hz), 8.62(1H, d, J=5.6Hz), 8.72(1H, s).

製造例 3 2 9-1

フェニル N-(2-クロロエチル)カルバメート

2-クロロエチルアミン塩酸塩 (5.8 g, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサンに懸濁させ、結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (6.088 g, 30.49 mmol, 60.99%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38(2H, q, J=6.0Hz), 3.66(2H, t, J=6.0Hz), 7.09(2H, t, J=7.6Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 8.01(1H, t, J=6.0Hz).

実施例 3 3 0

4-[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (40 mg, 0.1249 mmol, WO 97 17329 に記載) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.7 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (10 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これに 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート (0.018 ml, 0.1561 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル:エタノール=10:1 に懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテル:エタノール=10:1 で結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (35 mg, 0.0736 mmol, 58.94%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 6.44(1H, J, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=4.0Hz), 6.94-7.20(2H, m), 7.23(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.63(1H, s), 8.14-8.22(1H, m), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.47(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 3 1-1

4-[1-(フェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol), フェニルイソシアネート (0.013 ml, 0.117 mmol) を用いて実施例 3 3 0 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル:エタノール=10:1 に懸濁、結晶を濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.0250 mmol, 32.09%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 6.45(1H, m), 6.73(1H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.38-7.43(3H, m), 7.65-7.69(3H, m), 7.97(2H, m), 8.08(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.3

8(1H,d,J=8.8Hz).

実施例 3 3 1-2

4- [1- (2-チアゾリルカルバモイル) -1H-インドール-5-イルオキシ] -6, 7-ジメトキシキノリン

4- (1H-インドール-5-イルオキシ) -6, 7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (6 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これにフェニル N- (2-チアゾリル) カルバメート (30 mg, 0.1362 mmol) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール系) に付し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (23 mg, 0.0515 mmol, 66.04%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.94(6H,s), 6.42(1H,d,J=5.2Hz), 6.68(1H,d,J=3.4Hz), 7.08(1H,d,J=4.0Hz), 7.17(1H,d,J=8.8Hz), 7.38(1H,s), 7.46-7.48(2H,m), 7.56(1H,s), 8.07(1H,d,J=3.4Hz), 8.43(1H,d,J=5.2Hz), 8.65(1H,d,J=8.8Hz), 13.13(1H,brs).

実施例 3 3 2

4- (1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ) -6, 7-ジメトキシキノリン

4- (1H-インドール-5-イルオキシ) -6, 7-ジメトキシキノリン (50 mg, 0.1560 mmol), 水素化ナトリウム (8 mg, 0.1873 mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート (30 mg, 0.1716 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、淡赤色結晶として標題化合物 (30 mg, 0.0744 mmol, 47.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.71(2H,m), 0.94(2H,m), 2.91(1H,m), 4.06(3H,s), 4.07(3H,s), 5.79(1H,brs), 6.41(1H,d,J=5.2Hz), 6.63(1H,d,J=3.2Hz), 7.16(1H,dd,J=2.4Hz,8.8Hz), 7.26(1H,s), 7.39-7.43(2H,m), 7.63(1H,s), 8.26(1H,d,J=8.8Hz), 8.45(1H,d,J=5.2Hz).

実施例 3 3 3

4- [1- (2-フルオロエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ] -6, 7-ジメトキシキノリン

4- (1H-インドール-5-イルオキシ) -6, 7-ジメトキシキノリン (75 mg, 0.3122 mmol), 水素化ナトリウム (13 mg, 0.3278 mmol), フェニル N- (2-フルオロエチル) カルバメート (45 mg, 0.3278 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) に付し、無色結晶として標題化合物 (24 mg, 0.0586 mmol, 18.78%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H,q,J=5.0Hz), 3.63(1H,q,J=5.0Hz), 3.92(3H,s), 3.96(3H,s), 4.53(1H,t,J=5.0Hz), 4.65(1H,t,J=5.0Hz), 6.39(1H,d,J=5.0Hz), 6.71(1H,d,J=3.8Hz), 7.17(1H,dd,J=2.0Hz,8.8Hz), 7.40(1H,s), 7.49(1H,d,J=2.0Hz), 7.55(1H,s), 7.96(1H,d,J=3.8Hz), 8.34(1H,d,J=8.8Hz), 8.42(1H,d,J=5.0Hz), 8.48(1H,t,J=5.0Hz).

実施例 3 3 4

6, 7-ジメトキシ-4- (5- (1- (4-フルオロフェニルカルボニル) -インドリル) オキシ) キノリン

6, 7-ジメトキシ-4- (5-インドリルオキシ) キノリン (25mg, 0.0780mmol, W09717 329, P.52に記載) をトルエン (1.6ml) に溶解し、4-フルオロフェニル イソシアネート (22ml, 0.1951mmol, 2.5eqM) を加え、窒素雰囲気下5時間30分加熱還流した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘ

10

20

30

40

50

キサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (18mg, 0.0393mmol, 50.44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.05(3H, s), 4.07(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.12(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.43(3H, m), 7.53(2H, m), 7.62(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.29(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 3 3 5

6, 7-ジメトキシ-4-[5-(1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-インドリニル)オキシ]キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリニルオキシ)キノリン (20mg, 0.0620mmol) を用いて実施例 3 3 4 と同様の反応を行うことにより、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0392mmol, 63.19%) を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.30(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 4.06(3H, s), 4.12(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.47(1H, brs), 7.01-7.07(4H, m), 7.42(2H, dd, $J=9.2, 13.2\text{Hz}$), 7.43(1H, s), 7.57(1H, s), 8.04(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

中間体は以下のように合成した。

製造例 3 3 5-1

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (30mg, 0.0780mmol, W09717 329, P.52に記載) をトリフルオロ酢酸 (0.9ml) に溶解し、氷冷下トリエチルシラン (45ml, 0.2808mmol, 3.0eqM) を加え、窒素雰囲気下室温で4時間30分攪拌した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (20mg, 0.0620mmol, 66.28%) を得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.08(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.06(6H, s), 6.48(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.84(1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 7.60(1H, s), 8.48(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$).

実施例 3 3 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メチルチオプロピル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (40mg, 0.088mmol) と 3-(メチルチオ)プロピルアミンから表記化合物 (35.7mg, 0.077mmol, 87.1%) を白色結晶として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.68(2H, m), 2.04(3H, s), 3.16(2H, m), 3.18-3.35(2H, m), 3.36(3H, s), 3.76-3.79(2H, m), 4.40-4.42(2H, m), 6.23(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.16(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.59(1H, s), 8.70(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.75(1H, s).

実施例 3 3 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メチルスルフォニルプロピル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (50mg, 0.11mmol) と 3-(メタンスルフォニル)プロピルアミンから表記化合物 (32.4mg, 0.065mmol, 59.2%) を白色結晶として得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.85(2H, m), 2.97(3H, s), 3.11(2H, m), 3.21(2H, m), 3.36(3H, s), 3.77(2H, m), 4.41(2H, m), 6.30(1H, m), 6.48(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.16(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.67(1H, s), 8.70(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.75(1H, s).

実施例 3 3 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メチルスルフォニルプロピル)ウレア

50

ル) - N' - (メチルスルフォニル) ウレア

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (11mg, 0.275mmol) をテトラヒドロフラン (8ml) に懸濁させ、氷水浴冷却下にメタンスルフォニルアミド (31.4mg, 0.330mmol) を加えた後、室温にて10分攪拌した。フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.110mmol) を加え、60℃にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、テトラヒドロフラン - ヘキサン (1:2) を加えて結晶化させ、表記化合物 (37.6mg, 0.082mmol, 75.0%) を灰白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.75(3H, s), 3.36(3H, s), 3.77(2H, m), 4.41(2H, m), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, s), 8.44(1H, s), 8.69(2H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s).

10

実施例 3 3 9メチル 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート

実施例 1 0 と同様の手法により、4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニルキノリン (486mg, 1.5mmol) と 4 - フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物 (600mg, 1.3mmol, 86.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, m), 7.51(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 8.59(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 8.82(1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

20

製造例 3 3 9 - 17 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニル - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) キノリン

W O O 5 0 4 0 5 に記載の 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニルキノリン ヒドロクロリド (5.19g, 18.0mmol) から、製造例 1 1 と同様の手法により表記化合物 (1.743g, 4.91mmol, 27.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.97(3H, s), 4.07(3H, s), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.32(2H, d, J=9.2Hz), 7.55(1H, s), 8.36(2H, d, J=9.2Hz), 8.69(1H, s), 8.76(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 3 3 9 - 24 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニルキノリン

製造例 1 0 と同様にして 7 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニル - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) キノリン (1.73g, 4.88mmol) から表記化合物 (1.053g, 3.25mmol, 66.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.76(2H, m), 6.98(2H, m), 7.48(1H, s), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.83(1H, s).

30

実施例 3 4 0メチル 7 - メトキシ - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

実施例 1 3 1 と同様の手法により、4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニルキノリン (486mg, 1.5mmol) とフェニル N - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバメートから表記化合物 (306mg, 0.68mmol, 45.3%) を淡褐色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85(3H, s), 3.97(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(1H, br), 7.27(2H, d, J=9.2Hz), 7.37(1H, br), 7.52(1H, s), 7.61(2H, d, J=9.2Hz), 8.59(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 9.11(1H, br), 10.53(1H, br).

実施例 3 4 14 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート (300mg, 0.65mmol) にメタノール (9ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で2時間、60℃にて20分間攪拌し

50

た。反応液を室温まで放冷し、1規定塩酸を加えて中和後、メタノール(6ml)、水(6ml)を加えて一晚攪拌し、析出した淡褐色結晶をろ取、減圧乾燥し、表記化合物(227mg, 0.51mmol, 78.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(3H, s), 6.49(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, m), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(2H, m), 7.49(1H, s), 7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.57(1H, s), 8.67(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.75(1H, s), 8.84(1H, s).

実施例 3 4 2

7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド

実施例 3 4 1 と同様の手法により、メチル 7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート(263mg, 0.58mmol) から表記化合物(243mg, 0.56mmol, 95.4%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.00(3H, s), 6.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.65(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.62(1H, s), 8.78(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.64(1H, s).

実施例 3 4 3

2-プロピル 4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-プロパノール(0.15ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(15.0mg, 0.03mmol, 16%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.95(3H, s), 5.15(1H, m), 6.45(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, m), 7.23(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.46(2H, m), 7.50(1H, s), 7.58(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73(1H, s), 8.82(1H, s).

実施例 3 4 4

2-メトキシエチル 4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-メトキシエタノール(0.15ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(47.1mg, 0.093mmol, 49.6%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.29(3H, s), 3.65(2H, m), 3.96(3H, s), 4.40(2H, m), 6.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, m), 7.24(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(2H, m), 7.51(1H, s), 7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.56(1H, s), 8.67(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73(1H, s), 8.81(1H, s).

実施例 3 4 5

2-メトキシエチル 7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)ア

ミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (87.3mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解後、氷冷攪拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド (58mg, 0.30mmol)、1 - ヒドロキシー - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 水和物 (41mg, 0.30mmol)、トリエチルアミン (0.084ml, 0.60mmol)、2 - メトキシエチルアミン (0.052ml, 0.60mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチル、次いでヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (24.4mg, 0.049mmol, 24.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29(3H, s), 3.48(4H, s), 4.02(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2 Hz), 7.11(1H, br), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, br), 7.51(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 8.44(1H, s), 8.62(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 9.11(1H, s), 10.54(1H, s). 10

実施例 3 4 6

N 6 - メトキシ - 7 - メトキシ - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

7 - メトキシ - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (55mg, 0.13mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 3 4 5 と同様な手法により、表記化合物 (36.1mg, 0.078mmol, 61.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.73(3H, s), 3.97(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(1H, br), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, br), 7.48(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 8.44(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 9.11(1H, s), 11.44(1H, s). 20

実施例 3 4 7

4 - (4 - (2, 4 - ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 と同様の方法で 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.16mmol) と 2, 4 - ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (59.9mg, 0.13mmol, 79.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.00(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 7.03(1H, m), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(1H, m), 7.50(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.07(1H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.67(1H, s), 9.16(1H, s). 30

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 4 7 - 1

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

製造例 1 4 に記載された 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン (4.76g, 11.6mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により表記化合物 (1.56g, 5.0mmol, 43.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.00(3H, s), 5.15(2H, m), 6.39(1H, d, J=5.2Hz), 6.65(2H, d, J=8.8Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, s), 7.70(1H, s), 7.83(1H, s), 8.60(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s). 40

実施例 3 4 8

4 - (4 - (4 - フルオロアニリノ) カルボニル) - 4 - メチルアミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 と同様の方法で 7 - メトキシ - 4 - (4 - メチルアミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (288mg, 0.89mmol) と 4 - フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (265mg, 0.58mmol, 64.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29(3H, s), 4.00(3H, s), 6.65(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(2H, m), 7.32(2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.48(4H, m), 7.51(1H, s), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 8.23(1H, s), 8.67(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz). 50

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 4 8 - 1

7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-メチルアミノフェノール (1.04g, 8.45mmol) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (290mg, 8.45mmol) を徐々に加えて20分間攪拌した。製造例 1 5 2-3 で得られた 7-メトキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド (1.00g, 4.23mmol) を加え、100℃にて3時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (815mg, 2.52mmol, 59.6%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.88(3H, s), 4.09-4.16(4H, m), 5.88(1H, br), 6.45(1H, d, J=5.6Hz), 6.68(2H, m), 7.01(2H, m), 7.51(1H, s), 7.80(1H, br), 8.61(1H, d, J=5.6Hz), 9.31(1H, s).

実施例 3 4 97-メトキシ-4-(4-(2-チアゾリルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン (50mg, 0.16mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物 (33.0mg, 0.073mmol, 47.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37(3H, s), 4.02(3H, s), 6.64(1H, br), 7.02(1H, br), 7.30-7.33(3H, m), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, s), 7.72(1H, s), 7.85(1H, s), 8.67(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz).

20

実施例 3 5 04-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (30.0mg, 0.073mmol, 49.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.54(2H, m), 2.50(1H, m), 3.16(3H, s), 4.03(3H, s), 6.27(1H, d, J=2.8Hz), 6.60(1H, d, J=5.6Hz), 7.27(2H, m), 7.36(2H, m), 7.52(1H, s), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 8.66(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.6Hz).

30

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 5 0-14-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン (323mg, 1.00mmol) と 4-ニトロフェニル クロロフォルメートから表記化合物 (373mg, 0.076mmol, 76.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.47(3H, s), 4.15(3H, s), 5.89(1H, br), 6.56(1H, d, J=5.6Hz), 7.23-7.45(6H, m), 7.56(1H, s), 7.82(1H, s), 8.27(2H, d, J=8.8Hz), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 9.29(1H, s).

40

実施例 3 5 17-メトキシ-4-(4-(3-メチルチオプロピルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルチオ)プロピルアミンから表記化合物 (44.8mg, 0.099mmol, 65.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.64(2H, m), 2.01(3H, s), 2.42(2H, m), 3.09(2H, m), 3.16

50

(3H, s), 4.01(3H, s), 6.17(1H, t, J=5.6Hz), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.65(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 2

4-(4-(3-メチルスルフォニルプロピルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルスルフォニル)プロピルアミンから表記化合物 (42.7mg, 0.088mmol, 58.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.81(2H, m), 2.94(3H, s), 3.06(2H, m), 3.12(2H, m), 3.17(3H, s), 4.01(3H, s), 6.26(1H, t, J=5.6Hz), 6.60(1H, d, J=5.2Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 7.39(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.65(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 3

4-(3-フルオロ-4-(3-メチルチオプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3-(メチルチオ)プロピルアミンから表記化合物 (71.1mg, 0.155mmol, 77.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.69(2H, m), 2.04(3H, s), 2.04-2.05(2H, m), 3.17(2H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.65(1H, t, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=9.6Hz), 7.30(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.49(1H, s), 7.71(1H, s), 7.83(1H, s), 8.21(1H, m), 8.33(1H, s), 8.64-8.65(2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 5 3-1

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン (752mg, 2.30mmol) から表記化合物 (391.5mg, 0.875mmol, 38.1%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.14(3H, s), 5.92(1H, s), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.02(2H, m), 7.21-7.31(4H, m), 7.43(2H, m), 7.55(1H, s), 7.81(1H, s), 8.23(1H, br), 8.68(1H, d, J=5.6Hz), 9.27(1H, s).

実施例 3 5 4

4-(3-フルオロ-4-(3-メチルスルフォニルプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3-(メチルスルフォニル)プロピルアミンから表記化合物 (41.3mg, 0.084mmol, 42.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.85(2H, m), 2.97(3H, s), 3.12(2H, m), 3.21(2H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.73(1H, t, J=5.6Hz), 7.05(1H, d, J=9.6Hz), 7.31(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.83(1H, s), 8.20(1H, m), 8.40(1H, s), 8.64-8.66(2H, m).

実施例 3 5 5

4-(3-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンから表記化合物 (47.4mg, 0.105mmol, 69.9%) を淡黄色結晶として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96(2H, m), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 7.17(1H, t, J=6.4Hz), 7.35(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.16(1H, m), 8.51(1H, s), 8.64-8.67(2H, m).

実施例 3 5 6

4-(4-((3-エトキシプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3-エトキシプロピルアミンから表記化合物 (45.2mg, 0.099mmol, 66.0%) を淡褐色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10(3H, t, J=7.2Hz), 1.65(2H, m), 3.14(2H, q, J=7.2Hz), 3.35-3.44(4H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.61(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.22(1H, m), 8.35(1H, s), 8.64-8.67(2H, m).

実施例 3 5 7

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (23.9mg, 0.057mmol, 77.8%) を淡褐色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.08(2H, m), 4.02(3H, s), 4.40(1H, t, J=5.2Hz), 4.52(1H, t, J=5.2Hz), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, m), 7.08(1H, d, J=9.2Hz), 7.33(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51(1H, s), 7.74(1H, s), 7.85(1H, s), 8.21(1H, m), 8.51(1H, s), 8.65(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 8

4-(4-((3-クロロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 3-クロロプロピルアミンから表記化合物 (22.0mg, 0.049mmol, 66.8%) を淡黄色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.89(2H, m), 3.22(2H, m), 3.68(2H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.20(1H, m), 8.37(1H, s), 8.64-8.66(2H, m).

実施例 3 5 9

4-(3-フルオロ-4-((3-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (7.9mg, 0.018mmol, 12.2%) を淡黄色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.82(2H, m), 3.20(2H, m), 4.01(3H, s), 4.44(1H, t, J=6.0Hz), 4.55(1H, t, J=6.0Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.21(1H, m), 8.38(1H, s), 8.64-8.66(2H, m).

実施例 3 6 0

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((3-メトキシプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-

50

メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.106mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (35.2mg, 0.075mmol, 71.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66(2H, m), 3.13(2H, m), 3.23(3H, s), 3.28-3.34(2H, m), 3.36(3H, s), 3.79(2H, m), 4.40(2H, m), 6.16(1H, m), 6.43(1H, d, J=5.6Hz), 7.15(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H, s), 7.79(1H, s), 7.81(1H, s), 8.60(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.77(1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 0 - 1

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド 10

製造例 1 0 に記載した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (3.448g, 9.67mmol) から、実施例 1 1 2 と同様な手法により、表記化合物 (1.303g) を褐色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 3 6 0 - 2

4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (1.303g, 3.69mmol) から表記化合物 (1.462g, 3.09mmol, 83.7%) を淡黄色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.48(1H, s), 3.89(2H, m), 4.44(2H, m), 5.87(1H, s), 6.50(1H, d, J=5.6Hz), 7.16-7.29(7H, m), 7.42(2H, m), 7.58(1H, s), 7.60(1H, s), 8.10(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.31(1H, s).

実施例 3 6 1

4 - (4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (47.3mg, 0.10mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (33.1mg, 0.075mmol, 74.8%) を淡褐色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.26-3.38(5H, m), 3.79(2H, m), 4.38-4.41(3H, m), 4.51(1H, t, J=5.2Hz), 6.39(1H, m), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.54(3H, m), 7.79(1H, s), 7.81(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s), 8.77(1H, s).

実施例 3 6 2

4 - (4 - ((3 - フルオロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (47.3mg, 0.10mmol) と 3 - フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (8.0mg, 0.018mmol, 17.5%) を淡黄色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.76-1.87(2H, m), 3.17(2H, m), 3.36(3H, s), 3.79(2H, m), 4.38-4.45(3H, m), 4.55(1H, m), 6.24(1H, m), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 7.16(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.53(1H, s), 7.79(1H, s), 7.81(1H, s), 8.62-8.64(2H, m), 8.77(1H, s).

実施例 3 6 3

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メトキシプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (50mg, 0.102mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (37.2mg, 0.076mmol, 75.2%) を白色結晶として得た。 50

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.66(2H, m), 3.16(2H, m), 3.23(3H, s), 3.28-3.34(2H, m), 3.36(3H, s), 3.79(2H, m), 4.40(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 6.62(1H, m), 7.06(1H, d, J=11.2 Hz), 7.31(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55(1H, s), 7.80(1H, s), 7.81(1H, s), 8.22(1H, m), 8.36(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.6Hz), 8.75(1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 3-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 1 2 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (6.368g, 18.0mmol) から、実施例 1 1 2 と同様な手法により、表記化合物 (991mg) を淡黄色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 3 6 3-2

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド (991mg, 2.67mmol) から表記化合物 (1.074g, 2.19mmol, 81.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.48(3H, s), 3.90(2H, m), 4.46(2H, m), 5.88(1H, s), 6.58(1H, d, J=5.2Hz), 7.02-7.06(2H, m), 7.21-7.30(4H, m), 7.43(2H, m), 7.71(1H, s), 8.08(1H, s), 8.27(1H, br), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 9.29(1H, s).

実施例 3 6 4

4-(4-(3-フルオロ-(2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.4mg, 0.077mmol, 76.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36(3H, s), 3.45(2H, m), 3.79(2H, m), 4.38-4.41(3H, m), 4.52(1H, t, J=4.8Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.87(1H, m), 7.07(1H, d, J=6.8Hz), 7.33(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55(1H, s), 7.79(1H, s), 7.81(1H, s), 8.20(1H, m), 8.49(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s).

実施例 3 6 5

4-(4-(3-フルオロ-(2-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (6.8mg, 0.014mmol, 14.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.76-1.87(2H, m), 3.18(2H, m), 3.34(3H, s), 3.79(2H, m), 4.38-4.45(3H, m), 4.55(1H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, m), 7.07(1H, d, J=8.8Hz), 7.32(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55(1H, s), 7.80(1H, s), 7.81(1H, s), 8.21(1H, m), 8.39(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s).

実施例 3 6 6

4-(3-クロロ-4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.145mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (53.6mg, 0.111mmol, 76.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.01(3H, s), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 7.14(2H, m), 7.28(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.47(2H, m), 7.51(1H, s), 7.55(1H, d, J=2.4Hz), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s),

8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.38(1H,s),8.65(1H,s),8.67(1H,d,J=5.2Hz),9.43(1H,s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 6 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (1.213g, 8.45mmol) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (290mg, 8.45mmol) を徐々に加えて30分間攪拌した。製造例 1 5 2 - 3 で得られた 7 - メトキシ - 4 - クロロキノリン - 6 - カルボキサミド (1.00g, 4.23mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、テトラヒドロフランに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.216g, 3.54mmol, 83.7%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.10(2H,s), 4.13(3H,s), 5.90(1H,br), 6.46(1H,d,J=5.6Hz), 6.86(1H,m), 6.93(1H,dd,J=2.4, 8.4Hz), 7.13(1H,d,J=2.4Hz), 7.53(1H,s), 7.80(1H,br), 8.64(1H,d,J=5.6Hz), 9.27(1H,s).

実施例 3 6 7

4 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - チアゾリルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.145mmol) とフェニル N - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバメートから表記化合物 (38.3mg, 0.082mmol, 56.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H,s), 6.56(1H,d,J=5.2Hz), 7.15(1H,s), 7.31(1H,d,J=8.0Hz), 7.40(1H,s), 7.51(1H,s), 7.59(1H,s), 7.73(1H,s), 7.85(1H,s), 8.27(1H,d,J=8.0Hz), 8.65(1H,s), 8.67(1H,d,J=5.2Hz), 11.19(1H,s).

実施例 3 6 8

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (70mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (22.4mg, 0.052mmol, 34.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H,m), 0.66(2H,m), 2.56(1H,m), 4.01(3H,s), 6.51(1H,d,J=5.6Hz), 7.18(1H,d,J=2.8Hz), 7.23(1H,dd,J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H,d,J=2.8Hz), 7.50(1H,s), 7.72(1H,s), 7.84(1H,s), 7.97(1H,s), 8.25(1H,d,J=8.8Hz), 8.64(1H,s), 8.65(1H,d,J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 8 - 1

フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (600mg, 1.745mmol) から表記化合物 (708mg, 1.526mmol, 87.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.14(3H,s), 5.89(1H,br), 6.50(1H,d,J=5.6Hz), 7.16(2H,dd,J=2.4, 8.8Hz), 7.22-7.30(4H,m), 7.44(2H,m), 7.55(1H,s), 7.81(1H,br), 8.31(1H,d,J=8.8Hz), 8.68(1H,d,J=5.6Hz), 9.27(1H,s).

実施例 3 6 9

4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

10

20

30

40

50

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (200mg, 0.431mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (95.8mg, 0.221mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.98(1H, m), 3.46(1H, m), 4.02(3H, s), 4.42(1H, t, J=4.8 Hz), 4.53(1H, dd, J=4.8, 5.6Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.23(1H, d, J=2.4, 8.8Hz), 7.29(1H, m), 7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.22-8.25(2H, m), 8.64-8.66(2H, m).

実施例 370

7-ベンジルオキシ-4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-キノリンカルボキサミド 10

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート (760mg, 1.452mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (663mg, 1.363mmol, 93.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 5.44(2H, s), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 6.82(1H, d, J=2.8Hz), 7.08(1H, m), 7.33(1H, dd, J=2.8, 12.0Hz), 7.38(1H, d, J=7.2Hz), 7.44(2H, m), 7.58(2H, d, J=7.2Hz), 7.61(1H, s), 7.75(1H, s), 7.84(1H, s), 8.20-8.24(2H, m), 8.63(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

20

製造例 370-1

4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- (ベンジルオキシ) -6-キノリンカルボキサミド

製造例 8 に記載された 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (2.27g, 5.89mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物 (752mg, 1.86mmol, 31.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.77(2H, s), 5.34(2H, s), 5.78(1H, br), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.91(3H, m), 7.41-7.54(5H, m), 7.62(1H, s), 7.81(1H, br), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 9.31(1H, s).

製造例 370-2

30

フェニル N- (4- (7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- (ベンジルオキシ) -6-キノリンカルボキサミド (752mg, 1.864mmol) から表記化合物 (760mg, 1.452mmol, 77.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 5.35(2H, s), 5.80(1H, br), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.03(2H, m), 7.22-7.30(4H, m), 7.41-7.49(5H, m), 7.53(2H, d, J=6.8Hz), 7.64(1H, s), 7.82(1H, br), 8.24(1H, br), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 9.30(1H, s).

実施例 371

4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド 40

実施例 83 と同様の手法により、7-ベンジルオキシ-4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-キノリンカルボキサミド (640mg, 1.316mmol) から表記化合物 (498mg, 1.256mmol, 95.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 2.57(1H, m), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.83(1H, s), 7.31(1H, d, J=9.2Hz), 7.30(1H, s), 7.34(1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.08(1H, s), 8.21-8.26(2H, m), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.91(1H, br), 8.96(1H, s).

実施例 372

4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- (3- (N, N-ジエチルアミノ) プロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド 50

実施例 7 と同様の手法により、4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（50mg, 0.126 mmol）と N-（3-クロロプロピル）-N, N-ジエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物（34.2mg, 0.067mmol, 53.2%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.96(2H, m), 2.44-2.49(4H, m), 2.57-2.59(3H, m), 4.30(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, s), 7.09(1H, d, J=10.8Hz), 7.32(1H, m), 7.50(1H, s), 7.79(1H, s), 7.91(1H, s), 8.19-8.22(2H, m), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.69(1H, s).

実施例 3 7 3

4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-（2-（N, N-ジエチルアミノ）エトキシ）-6-キノリンカルボキサミド 10

実施例 7 と同様の手法により、4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（50mg, 0.126 mmol）と N-（2-ブロモエチル）-N, N-ジエチルアミンヒドロブロミドから表記化合物（20.6mg, 0.042mmol, 33.0%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 0.97(6H, t, J=7.2Hz), 2.50-2.58(5H, m), 2.85(2H, m), 4.36(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.81(1H, s), 7.09(1H, d, J=6.8Hz), 7.34(1H, d, J=11.6Hz), 7.57(1H, s), 7.81(1H, s), 8.19-8.22(2H, m), 8.31(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

実施例 3 7 4

4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-（3-（4-モルフォリノ）プロポキシ）-6-キノリンカルボキサミド 20

実施例 7 と同様の手法により、4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（50mg, 0.126 mmol）と N-（3-クロロプロピル）モルフォリンから表記化合物（35.0mg, 0.067mmol, 53.0%）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.01(2H, m), 2.39(4H, br), 2.46-2.50(2H, m), 2.56(1H, m), 3.59(4H, m), 4.31(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.82(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, m), 7.52(1H, s), 7.78(2H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.65-8.67(2H, m).

実施例 3 7 5

4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-（2-（4-モルフォリノ）エトキシ）-6-キノリンカルボキサミド 30

実施例 7 と同様の手法により、4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（50mg, 0.126 mmol）と N-（2-クロロエチル）モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物（35.1 mg, 0.069mmol, 54.6%）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.50-2.56(5H, m), 2.79(2H, m), 3.60(4H, br), 4.41(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.81(1H, s), 7.08(1H, d, J=9.6Hz), 7.33(1H, d, J=12.8Hz), 7.58(1H, s), 7.87(1H, s), 8.19-8.23(2H, m), 8.39(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s).

実施例 3 7 6

4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-（（2-ピリジル）メトキシ）-6-キノリンカルボキサミド 40

実施例 7 と同様の手法により、4-（4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノ-3-フルオロフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（50mg, 0.126 mmol）と 2-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物（20.2mg, 0.041mmol, 32.8%）を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 5.53(2H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.80(1H, s), 7.08(1H, d, J=10.4Hz), 7.30-7.40(2H, m), 7.59(1H, s), 7.62(1H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, s), 7.86(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.19-8.23(3H, m), 8.61-8.68(3H, m). 50

実施例 3 7 7

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ((3 - ピリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126 mmol) と 3 - クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041 mmol, 32.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 5.47(2H, s), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 6.81(1H, s), 7.08(1H, d, J=10.0Hz), 7.32(1H, d, J=12.4Hz), 7.45(1H, m), 7.64(1H, s), 7.73(1H, s), 7.83(1H, s), 7.98(1H, m), 8.23(2H, br), 8.57(2H, br), 8.66(1H, d, J=5.2 Hz), 8.80(1H, s). 10

実施例 3 7 8

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ((4 - ピリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126 mmol) と 4 - クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.061 mmol, 48.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 5.50(2H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.80(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.32(1H, d, J=11.6Hz), 7.53-7.55(3H, m), 7.76(1H, s), 7.92(1H, s), 8.19-8.22(2H, m), 8.55(1H, s), 8.60-8.66(3H, m). 20

実施例 3 7 9

7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - カルバモイル - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (2.97g, 5.50 mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (2.433g, 4.84 mmol, 87.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 5.41(2H, s), 6.51(1H, d, J=5.6Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, m), 7.35(1H, d, J=7.2Hz), 7.42(2H, m), 7.48(1H, s), 7.55(2H, d, J=7.2Hz), 7.59(1H, s), 7.73(1H, s), 7.82(1H, s), 7.97(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.60(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.6Hz). 30

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 7 9 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノキノリン
4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (10.77g, 75.0 mmol) をジメチルスルホキシド (150 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (3.00g, 75.0 mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。公知の方法で合成された 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - シアノキノリン (14.737g, 50.0 mmol) を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (11.777g, 29.3 mmol, 58.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.13(2H, s), 5.35(2H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.92(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.6Hz), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(3H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.69(1H, s). 40

製造例 3 7 9 - 2

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (14.55g, 36.2mmol) から実施例 112 と同様の手法により、表記化合物 (5.74g, 13.7mmol, 37.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.10(2H, s), 5.34(2H, s), 5.78(1H, br), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 6.92(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 7.38-7.53(4H, m), 7.62(1H, s), 7.82(1H, br), 8.62(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 9.30(1H, s).

製造例 379-3

フェニル N- (4- (7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7- (ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド (4.20g, 10.0mmol) から表記化合物 (2.97g, 5.50mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 5.35(2H, s), 5.81(1H, br), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.16(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.22-7.30(4H, m), 7.41-7.54(8H, m), 7.64(1H, s), 7.81(1H, br), 8.32(1H, d, J=9.2Hz), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 9.30(1H, s).

実施例 380

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 83 と同様の手法により、7-ベンジルオキシ-4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (1.016g, 2.02mmol) から表記化合物 (697mg, 1.69mmol, 83.6%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.43(2H, m), 0.68(2H, m), 2.58(1H, m), 6.56(1H, d, J=5.6Hz), 7.23(1H, s), 7.30(1H, m), 7.36(1H, s), 7.55(1H, d, J=2.4Hz), 8.01(1H, s), 8.19(1H, s), 8.33(1H, d, J=9.2Hz), 8.72(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s), 9.01(1H, s).

実施例 381

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7- (2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 2-メトキシエチルブロミドから表記化合物 (29.9mg, 0.063mmol, 52.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.57(1H, m), 3.36(3H, s), 3.81(2H, m), 4.41(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.41(1H, d, J=2.8Hz), 7.57(1H, s), 7.82(1H, s), 7.83(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s).

実施例 382

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7- (3- (4-モルフォリノ) プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N- (3-クロロプロピル) モルフォリンから表記化合物 (30.5mg, 0.056mmol, 46.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.02(2H, m), 2.39(4H, br), 2.46-2.59(3H, m), 3.59(4H, m), 4.31(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.78(2H, s), 7.98(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.65(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 383

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7- (2- (4-モルフォリノ) エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニ

10

20

30

40

50

ル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N - (2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.057mmol, 46.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.50-2.56(5H, m), 2.80(2H, m), 3.60(4H, br), 4.41(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.58(1H, s), 7.87(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 8.38(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s).

実施例 3 8 4

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (3 - (1 - ピペリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

10

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 1 - (クロロプロピル) ピペリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (27.3mg, 0.051mmol, 41.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.36(2H, m), 1.47(4H, m), 1.99(2H, m), 2.33(4H, br), 2.42(2H, m), 2.56(1H, m), 4.27(2H, m), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.76(2H, br), 7.96(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.65(1H, s).

実施例 3 8 5

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (1 - ピロリジノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

20

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50gm, 0.121mmol) と 1 - (クロロエチル) ピロリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (24.6mg, 0.048mmol, 39.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.67(4H, br), 2.49-2.58(5H, m), 2.89(2H, m), 4.38(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.56(1H, s), 7.72(1H, s), 7.96(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.33(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s).

実施例 3 8 6

30

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 2 - ブロモエタノールから表記化合物 (63.7mg, 0.139mmol, 27.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.84(2H, m), 4.30(2H, m), 5.12(1H, t, J=5.2Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 7.82(1H, s), 7.94(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

40

実施例 3 8 7

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 3 - ブロモプロパノールから表記化合物 (67.0mg, 0.142mmol, 28.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.98(2H, m), 2.56(1H, m), 3.62(2H, m), 4.32(2H, m), 4.69(1H, m), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.24(2H, m), 7.48-7.50(2H, m), 7.73(1H, s), 7.86(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.4Hz), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.67(1H, s)

50

).

実施例 3 8 8

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (234.4mg, 0.445mmol, 44.5%) を淡黄色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.33(3H, s), 1.40(3H, s), 2.56(1H, m), 3.99(1H, m), 4.14(1H, m), 4.27(1H, m), 4.41(1H, m), 4.58(1H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.57(1H, s), 7.84(2H, br), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

実施例 3 8 9

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (253mg, 0.480mmol, 48.0%) を淡黄色結晶として得た。

20

実施例 3 9 0

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド (219mg, 0.416mmol) をトリフルオロ酢酸 (2ml) -テトラヒドロフラン (2ml) -水 (1ml) に室温にて溶解させた後、1時間攪拌した。反応液を水 (30ml) で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム (3g) を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取り、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物 (121.4mg, 0.249mmol, 60.0%) を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.53(2H, m), 3.94(1H, m), 4.24(1H, m), 4.33(1H, m), 4.83(1H, t, J=5.6Hz), 5.26(1H, d, J=5.6Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 7.84(1H, s), 7.99(2H, br), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.81(1H, s).

実施例 3 9 1-1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

40

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド (236mg, 0.448mmol) をトリフルオロ酢酸 (2ml) -テトラヒドロフラン (2ml) -水 (1ml) に室温にて溶解させた後、1時間攪拌した。反応液を水 (30ml) で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム (3g) を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取り、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物 (115.6mg, 0.237mmol, 53.0%) を白色結晶として得た。

実施例 3 9 1-2

50

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例7と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (310mg, 0.75mmol) と 2-(プロモメチル)-1,3-ジオキソラン から表記化合物 (71.2mg, 0.143mmol, 19.0%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.92-4.02(4H, m), 4.36(2H, m), 5.36(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.58(1H, s), 7.81(1H, s), 7.83(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s).

10

実施例 3 9 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例7と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (250mg, 0.606mmol) と N-(3-クロロプロピル)-N,N-ジエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (119.6mg, 0.227mmol, 37.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.96(2H, m), 2.45-2.59(7H, m), 4.30(2H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.79(1H, s), 7.86(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.69(1H, s).

20

実施例 3 9 3

tert-ブチル 4-(6-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ペリジンカルボキシレート

実施例7と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (700mg, 1.696mmol) と tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ペリジンカルボキシレート から表記化合物 (460mg, 0.754mmol, 44.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.17-1.25(3H, m), 1.39(9H, s), 1.79(2H, m), 2.10(1H, m), 2.56(1H, m), 2.74(1H, m), 4.01(2H, m), 4.12(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.70(1H, br), 7.71(1H, br), 7.97(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.55(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

30

実施例 3 9 4

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(1-メチル-4-ペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(6-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ペリジンカルボキシレート (460mg, 0.754mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.3ml) に室温にて溶解させた後、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(4-ペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミドを粗生成物として得た。これをテトラヒドロフラン (10ml) -水 (10ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1ml)、酢酸 (0.086ml, 1.51mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (95mg, 1.51mmol) を室温にて加え、20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することによ

40

50

り、表記化合物 (226.1mg, 0.431mmol, 2工程57.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.37(2H, m), 1.74-1.89(5H, m), 2.15(3H, s), 2.56(1H, m), 2.79(2H, m), 4.11(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.70(1H, s), 7.74(1H, s), 7.96(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.59(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 5

メチル 4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (3.184g, 6.65mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (2.894g, 6.55mmol, 98.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.56(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 9 5-1

メチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-アミノ-3-クロロフェノール (3.17g, 22.05mmol) をジメチルスルホキシド (50ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (882mg, 22.05mmol) を徐々に加えて30分間撹拌した。WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (3.70g, 14.7mmol) を加え、100℃にて3時間撹拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (3.092g, 8.62mmol, 57.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.98(3H, s), 4.06(3H, s), 4.12(2H, s), 6.44(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.95(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.16(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

製造例 3 9 5-2

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様にメチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (3.09g, 8.61mmol) から表記化合物 (3.184g, 6.65mmol, 77.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.98(3H, s), 4.06(3H, s), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 7.17(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.21-7.31(4H, m), 7.41-7.46(2H, m), 7.50(2H, br), 8.32(1H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s).

実施例 3 9 6

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.87g, 6.50mmol) にメタノール (48ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (16ml) を加え、室温で1.5時間、60℃にて15分間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物 (2.628g, 6.14mmol, 94.6%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.96(3H, s), 6.51

(1H, d, J=5.2Hz), 7.17-7.26(2H, m), 7.49(2H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.52(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 13.08(1H, br).

実施例 3 9 7

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解後、氷冷攪拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド (77mg, 0.40mmol)、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 水和物 (61mg, 0.40mmol)、トリエチルアミン (0.112ml, 0.80mmol)、シクロプロピルアミン (0.055ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (40.0mg, 0.086mmol, 42.6%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.57(2H, m), 0.65(2H, m), 0.69(2H, m), 2.57(1H, m), 2.86(1H, m), 3.97(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.47(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.33(1H, m), 8.40(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 8

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

20

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (17.8mg, 0.037mmol, 18.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.57(1H, m), 3.29(3H, s), 3.47(4H, s), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.51(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.43(1H, s), 8.59(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 9

30

N 6 - (2 - (4 - モルフォリノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (2 - アミノエチル) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (62.9mg, 0.116mmol, 57.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.43(4H, br), 2.47-2.51(2H, m), 2.56(1H, m), 3.43(2H, m), 3.60(4H, m), 4.04(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.48(1H, m), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.67(1H, s).

40

実施例 4 0 0

N 6 - (3 - (4 - モルフォリノ) プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (3 - アミノプロピル) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (84.7mg, 0.153mmol, 76.1%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.69(2H, m), 2.33-2.37(6H, m)

50

, 2.56(1H, m), 3.30-3.37(2H, m), 3.56(4H, m), 4.02(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.6Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.40(1H, m), 8.52(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.6Hz).

実施例 401

N 6 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (2 - アミノエチル) - N, N - ジエチルアミンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (67.7mg, 0.129mmol, 64.0%) を淡褐色結晶として得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.47-2.59(7H, m), 3.37(2H, m), 4.03(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.69(1H, s).

実施例 402

N 6 - (3 - (1 - ピロリジノ) プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 1 - (3 - アミノプロピル) ピロリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (87.0mg, 0.162mmol, 80.4%) を淡褐色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.65-1.72(6H, m), 2.41-2.49(6H, m), 2.56(1H, m), 3.28-3.36(2H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, m), 7.22(1H, m), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.96(1H, s), 8.25(1H, dd, J=1.2, 9.2Hz), 8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 403

N 6 - (2 - (2 - ピリジル) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド 30

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - (2 - アミノエチル) ピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (78.4mg, 0.147mmol, 73.7%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.02(2H, m), 3.68(2H, m), 3.97(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.21-7.24(2H, m), 7.32(1H, d, J=7.6Hz), 7.47-7.49(2H, m), 7.72(1H, m), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.53-8.59(3H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 404

N 6 - (2 - (メチルスルフォニル) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - (メチルスルフォニル) エチルアミンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (58.8mg, 0.110mmol, 55.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.06(3H, s), 3.41(2H, m), 3.75(2H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.66(1H, d 50

, J=5.2Hz), 8.67(1H, s), 8.75(1H, m).

実施例 405

N 6 - (1 H - 2 - イミダゾリル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - アミノイミダゾールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (27.0mg, 0.055mmol, 27.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 4.03(3H, s), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 6.72(1H, m), 6.85(1H, m), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.55(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 11.21(1H, br), 11.80(1H, m).

10

実施例 406

N 6 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - アミノチアゾールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (83.7mg, 0.164mmol, 81.7%) を淡褐色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 4.03(3H, s), 6.56(1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 7.18(1H, s), 7.23(1H, m), 7.30(1H, s), 7.47-7.57(3H, m), 7.97(1H, s), 8.26(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.53(1H, s), 8.69(1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 12.28(1H, s).

実施例 407

N 6 - (2 - ピリジル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2 - アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (17.0mg, 0.034mmol, 33.6%) を淡褐色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 4.09(3H, s), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.26(3H, m), 7.50(1H, s), 7.59(1H, s), 7.86(1H, m), 7.98(1H, s), 8.26(2H, d, J=9.2Hz), 8.36(1H, m), 8.68-8.70(2H, m), 10.70(1H, s).

実施例 408

N 6 - (3 - ピリジル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 3 - アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (46.4mg, 0.092mmol, 92.1%) を淡褐色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 4.09(3H, s), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.23-7.41(3H, m), 7.46(1H, s), 7.57(1H, s), 8.03(1H, s), 8.18-8.31(3H, m), 8.48(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s), 10.58(1H, s).

実施例 409

N 6 - (4 - ピリジル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 4 - アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (31.1mg, 0.062mmol, 61.7%) を淡褐色結晶として得た。

50

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 4.01(3H, s), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.21-7.24(2H, m), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.57(1H, s), 7.71(2H, d, J=5.6Hz), 7.99(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.44-8.48(3H, m), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 10.73(1H, s).

実施例 4 1 0

N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - アミノエタノールから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (34.4mg, 0.073mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.40(2H, m), 3.55(2H, m), 4.03(3H, s), 4.80(1H, t, J=5.6Hz), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.42(1H, m), 8.65(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 1

N 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3 - アミノプロパノールから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (51.2mg, 0.106mmol, 52.5%) を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.67(2H, m), 2.56(1H, m), 3.36(2H, m), 3.50(2H, m), 4.02(3H, s), 4.56(1H, t, J=5.2Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.48(1H, m), 8.57(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 2

N 6 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (4ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、セリノール (37mg, 0.40mmol), トリエチルアミン (0.2ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (177mg, 0.40mmol) を順次室温にて加えた後、8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール9/1) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (75.8mg, 0.151mmol, 75.3%) を白色結晶として得た。

30

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.50(2H, m), 3.56(2H, m), 3.96(1H, m), 4.03(3H, s), 4.80(2H, t, J=5.2Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.29(1H, m), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

実施例 4 1 3

N 6 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (200mg, 0.467mmol) と 2 -

50

アミノメチルー 1, 3-ジオキソランから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (190.3mg, 0.371mmol, 79.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.51(2H, m), 3.85(2H, m), 3.96(2H, m), 4.04(3H, s), 5.04(1H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.48(1H, m), 8.64(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 4

N 6-(tert-ブトキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (428mg, 1.00mmol) と tert-ブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (360mg, 0.722mmol, 72.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.25(9H, s), 2.56(1H, m), 3.97(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.97(1H, s), 8.24(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 10.75(1H, s).

実施例 4 1 5

N 6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (130.7mg, 0.276mmol, 69.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.59(1H, m), 3.67(1H, m), 4.03(3H, s), 4.50(1H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.58-8.62(2H, m), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 6

N 6-(2-(メチルチオ)エチル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) と 2-(メチルチオ)エチルアミンから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (146.2mg, 0.292mmol, 73.0%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.10(3H, s), 2.56(1H, m), 2.67(2H, m), 3.50(2H, m), 4.02(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.51(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.56(1H, m), 8.61(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 7

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (109.3mg, 0.239mmol, 59.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.74(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 11.46(1H, s).

実施例 4 1 8

N-(4-((7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (8.037g, 20.0mmol) をジメチルホルムアミド (40ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (1.94ml, 24.0mmol)、フェニルクロロフォルメート (3.01ml, 24.0mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (3.46ml, 50mmol) を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液に水 (400ml)、ジエチルエーテル (400ml) を加えて一晩攪拌し、析出した結晶をろ取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物 (8.570g, 17.7mmol, 88.4%) を淡褐色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 5.45(2H, s), 6.58(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.36(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.2Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(2H, d, J=7.2Hz), 7.71(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s).

実施例 4 1 9

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-((7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (8.53g, 17.6mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア粗生成物 (5.67g) を淡褐色結晶として得た。この粗生成物 (500mg, 1.60mmol) と N-(3-クロロプロピル)-N,N-ジエチルアミン塩酸塩から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (200mg, 0.964mmol, 24.6%) を淡黄色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.79(2H, m), 0.96(2H, m), 1.05(6H, t, J=7.2Hz), 2.06(2H, m), 2.52-2.60(5H, m), 2.67-2.76(3H, m), 4.29(2H, t, J=6.0Hz), 5.00(1H, s), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, s), 7.72(1H, s), 8.44(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 0

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

30

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア粗生成物 (1.00g, 3.20mmol) と tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (275.8mg, 0.466mmol, 14.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.79(2H, m), 0.96(2H, m), 1.33(3H, m), 1.48(9H, s), 1.93(2H, m), 2.16(1H, m), 2.68(1H, m), 2.79(2H, m), 4.06(2H, d, J=6.8Hz), 4.20(2H, m), 4.99(1H, s), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.43(1H, d, J=2.8Hz), 7.72(1H, s), 8.44(1H, d, J=9.2Hz), 8.66(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

40

実施例 4 2 1

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (501mg, 0.846mmol) にトリフルオロ酢酸 (2.5ml) を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水 (35ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム (3.5g) を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物 (414.4mg, 0.842mmol, 99

50

.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.49(2H, m), 1.92-1.97(3H, m), 2.48(1H, m), 2.56(1H, m), 2.86-2.93(3H, m), 4.19(2H, d, J=6.0Hz), 6.58(1H, dd, J=1.2, 5.2Hz), 7.20(1H, s), 7.24(1H, d, J=9.2Hz), 7.48(1H, d, J=1.2Hz), 7.63(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.72-8.75(2H, m).

実施例 4 2 2

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア (540mg, 0.846mmol) をテトラヒドロフラン (20ml) -メタノール (20ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1ml)、酢酸 (0.10ml, 1.69mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (106mg, 1.69mmol) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (282mg, 0.557mmol, 65.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 1.39(2H, m), 1.75-1.90(5H, m), 2.15(3H, s), 2.56(1H, m), 2.79(2H, d, J=7.2Hz), 4.14(2H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.58(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.71-8.75(2H, m).

実施例 4 2 3

N-(4-((7-(3-ブロモプロポキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア粗生成物 (500mg, 1.60mmol) と 1, 3-ジブロモプロパンから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (129mg, 0.250mmol, 15.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.43(2H, m), 0.65(2H, m), 2.37(2H, m), 2.56(1H, m), 3.65(2H, m), 4.41(2H, m), 6.60(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.65(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.73-8.78(2H, m).

実施例 4 2 4

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-((7-(3-ブロモプロポキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (116mg, 0.225mmol) をジメチルホルムアミド (1.2ml) に溶解させ、ピロリジン (0.20ml) を加えて室温にて 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.3mg, 0.113mmol, 50.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.68(4H, br), 1.99(2H, m), 2.45-2.61(7H, m), 4.33(2H, m), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.59(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

実施例 4 2 5

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)キノリン (246mg, 0.582mmol) をジメチルホルムアミド (6ml) に窒

素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.19ml, 2.33mmol)、フェニルクロロフォルメート (0.15ml, 1.16mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.20ml, 2.91mmol) を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、メタノールに懸濁させ、これを水で希釈し結晶をろ取、70℃にて乾燥することにより、表記化合物 (198.7mg, 0.393mmol, 67.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.18(1H, m), 1.54(1H, m), 1.68(1H, m), 1.79(1H, m), 1.90(2H, m), 2.11(1H, m), 2.17(3H, s), 2.56(1H, m), 2.65(1H, m), 2.85(1H, m), 4.18(2H, d, J=6.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51(1H, s), 7.60(1H, s), 8.00(1H, s), 8.29(1H, d, J=9.2Hz), 8.74-8.76(2H, m).

10

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 5 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((1 - メチル - 3 - ピペリジル) メトキシ) キノリン

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノキノリン (3.728g, 9.28mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン粗生成物 (3.306g) を淡褐色結晶として得た。この粗生成物 (500mg, 1.60mmol) と 3 - クロロメチル - 1 - メチルピペリジン - ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (246mg, 0.581mmol, 36.4%) を淡褐色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.25(1H, m), 1.62-2.01(5H, m), 2.27(1H, m), 2.33(3H, s), 2.33(1H, m), 2.76(1H, m), 4.05-4.15(4H, m), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14(1H, d, J=2.8Hz), 7.43(1H, s), 8.65-8.67(2H, m).

実施例 4 2 6

t e r t - ブチル 4 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリル) オキシ) エチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート

t e r t - ブチル 4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリル) オキシ) エチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート (486.5mg, 0.930mmol) をジメチルホルムアミド (5ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.170ml, 2.09mmol)、フェニルクロロフォルメート (0.175ml, 1.34mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.322ml, 4.65mmol) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (343mg, 0.566mmol, 60.8%) を淡黄色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.80(2H, m), 0.95(2H, m), 1.21-1.28(3H, m), 1.47(9H, s), 1.77(2H, m), 1.89(2H, m), 2.67(1H, m), 2.75(2H, m), 4.12(2H, m), 4.28(2H, m), 4.97(1H, s), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.25(1H, d, J=2.8Hz), 7.45(1H, s), 7.72(1H, s), 8.44(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

40

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 6 - 1

t e r t - ブチル 4 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリル) オキシ) エチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン粗生成物 (742mg, 2.38mmol) と t e r t - ブチル 4 - (プロモエチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (492.6mg, 0.942mmol, 39.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.11-1.31(4H, m), 1.46(9H, s), 1.77(2H, m), 1.90(2H, m), 2

50

.52-2.56(3H,m), 4.11(2H,m), 4.27(2H,m), 6.48(1H,d, J=5.2Hz), 6.86(1H,d, J=9.2Hz), 6.93(1H,dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.14(1H,d, J=2.8Hz), 7.44(1H,s), 8.66-8.68(2H,m).

実施例 4 2 7

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(4-ピペリジル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-((4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)エチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (343mg, 0.566mmol) にトリフルオロ酢酸 (3.0ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水 (40ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム (4.0g) を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物 (286mg, 0.566mmol, 定量的) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.78(2H,m), 0.95(2H,m), 1.63(2H,m), 1.96-2.05(5H,m), 2.66(1H,m), 2.90(2H,m), 3.41(2H,m), 4.27-4.30(3H,m), 5.10(1H,s), 6.50(1H,d, J=5.2Hz), 7.12(1H,dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.27(1H,d, J=2.8Hz), 7.46(1H,s), 7.73(1H,s), 8.44(1H,d, J=8.8Hz), 8.66(1H,s), 8.68(1H,d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 8

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(1-メチル-4-ピペリジル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(4-ピペリジリエトキシ))-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア (286mg, 0.566mmol) をテトラヒドロフラン (5ml)-メタノール (5ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5ml)、酢酸 (0.065ml, 1.13mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (71mg, 1.13mmol) を室温にて加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (218.2mg, 0.420mmol, 74.1%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H,m), 0.65(2H,m), 1.23(2H,m), 1.50(1H,m), 1.71-1.88(6H,m), 2.15(3H,s), 2.56(1H,m), 2.75(2H,m), 4.33(2H,t, J=6.4Hz), 6.58(1H,d, J=5.2Hz), 7.20(1H,d, J=2.8Hz), 7.26(1H,dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50(1H,d, J=2.8Hz), 7.62(1H,s), 8.00(1H,s), 8.28(1H,d, J=9.2Hz), 8.73-8.75(2H,m).

実施例 4 2 9

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

(4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン (96.9mg, 0.22mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.027ml, 0.33mmol)、フェニル クロロフォルメート (0.035ml, 0.28mmol) を室温にて滴下し、1 時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.10ml) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (61.6mg, 0.118mmol, 53.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H,m), 0.65(2H,m), 0.96(6H,t, J=7.2Hz), 2.42-2.67(7H,m), 3.95(1H,m), 4.21(1H,m), 4.30(1H,m), 4.91(1H,m), 6.57(1H,d, J=5.2Hz), 7.19(1H,d, J=2.8Hz), 7.25(1H,dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50(1H,d, J=2.8Hz), 7.61(1H,s), 7.98(1H,s), 8.27(1H,d, J=9.2Hz), 8.70(1H,s), 8.72(1H,d, J=5.2Hz).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 9 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 R) - オキシラン - 2 - イル) メトキシキノリン

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン粗生成物 (1.00g, 3.21mmol) と ((2 R) - オキシラン - 2 - イル) メチル 4 - メチル - 1 - ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (198mg, 0.538mmol, 16.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.93(1H, m), 2.98(1H, m), 3.50(1H, m), 4.12(2H, m), 4.24(1H, dd, J=5.2, 11.2Hz), 4.49(1H, dd, J=2.8, 11.2Hz), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 8.66-8.68(2H, m). 10

実施例 4 2 9 - 2

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 3 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ) キノリン

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 R) - オキシラン - 2 - イル) メトキシキノリン (96mg, 0.261mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.6ml) に溶解させ、ジエチルアミン (0.5ml) を加え、50℃にて 5 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (96.9mg, 0.220mmol, 84.2%) を淡黄色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.09(6H, t, J=7.2Hz), 2.57-2.74(8H, m), 4.12(2H, m), 4.25(2H, d, J=4.8Hz), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 8.66-8.68(2H, m).

実施例 4 3 0

N - (2 - クロロ - 4 - ((6 - シアノ - 7 - ((2 S) - 3 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 S) - 3 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ) キノリン (78.6mg, 0.18mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.0022ml, 0.27mmol)、フェニル クロロフォルメート (0.028ml, 0.22mmol) を室温にて滴下し、1 時間撹拌した。シクロプロピルアミン (0.10ml) を滴下し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (37.8mg, 0.072mmol, 40.5%) を淡黄色結晶として得た。 30

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 3 0 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 S) - オキシラン - 2 - イル) イトキシキノリン

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン粗生成物 (1.00g, 3.21mmol) と ((2 S) - オキシラン - 2 - イル) メチル 4 - メチル - 1 - ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (147mg, 0.400mmol, 12.5%) を淡褐色結晶として得た。

製造例 4 3 0 - 2

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 S) - 3 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ) キノリン

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - ((2 S) - オキシラン 50

ー2-イル)メトキシキノリン(72mg,0.196mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.4ml)を加え、50℃にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(78.6mg,0.178mmol,91.1%)を淡黄色結晶として得た。

実施例 4 3 1

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロ
プロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(95.1mg,0.217mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.026ml,0.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.034ml,0.27mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(40.3mg,0.077mmol,35.6%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm):0.44(2H,m),0.68(2H,m),1.69(4H,br),2.50-2.75(7H,m),4.02(1H,m),4.22(1H,dd,J=5.6,10.4Hz),4.31(1H,dd,J=3.6,10.4Hz),5.04(1H,m),6.59(1H,d,J=5.2Hz),7.21(1H,d,J=2.8Hz),7.27(1H,dd,J=2.8,9.2Hz),7.52(1H,d,J=2.8Hz),7.63(1H,s),7.99(1H,s),8.29(1H,d,J=9.2Hz),8.72-8.74(2H,m).

製造例 4 3 1-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(96mg,0.261mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.2ml)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(95.5mg,0.218mmol,83.4%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm):1.26(2H,m),1.82(4H,br),2.58-2.76(5H,m),2.94(1H,m),4.11(2H,m),4.20-4.45(2H,m),6.48(1H,d,J=5.2Hz),6.85(1H,d,J=8.8Hz),6.93(1H,dd,J=2.8,8.8Hz),7.14(1H,d,J=2.8Hz),7.49(1H,s),8.66-8.68(2H,m).

実施例 4 3 2

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((2S)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロ
プロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(82.0mg,0.187mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.023ml,0.28mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.029ml,0.23mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(25.0mg,0.048mmol,25.7%)を淡黄色結晶として得た。

ol, 25.6%) を淡黄色結晶として得た。

製造例 4 3 2-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2S)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシキノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2S)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (72mg, 0.196mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (1.5ml) に溶解させ、ピロリジン (0.15ml) を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (82.0mg, 0.187mmol, 95.4%) を淡黄色結晶として得た。

10

実施例 4 3 3

メチル 4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

実施例 10 と同様の手法により、メチル 7-メトキシ-4-(4-(メチルアミノ)フェノキシ)キノリンカルボキシレート (828mg, 2.45mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (1.078g, 2.27mmol, 92.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.39(3H, s), 3.98(3H, s), 4.06(3H, s), 6.20(1H, s), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 6.97(2H, m), 7.24-7.34(4H, m), 7.46(2H, m), 7.52(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s).

20

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 3 3-1

メチル 7-メトキシ-4-(4-メチルアミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

4-メチルアミノフェノール (1.11g, 9.00mmol) をジメチルスルホキシド (15ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (360mg, 9.00mmol) を徐々に加えて 20 分間攪拌した。公知の方法で得られる 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (1.51g, 6.00mmol) を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (830mg, 2.45mmol, 40.9%) を淡黄色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.88(3H, s), 3.83(1H, br), 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, s), 8.60(1H, d, J=5.2Hz), 8.84(1H, s).

実施例 4 3 4

4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.042g, 2.19mmol) にメタノール (20ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを減圧留去し、析出した白色結晶をろ取、70℃にて乾燥し、表記化合物 (1.01g, 2.19mmol, 定量的) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29(3H, s), 3.96(3H, s), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.50(5H, m), 8.23(1H, s), 8.54(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 13.09(1H, br).

実施例 4 3 5

N 6-シクロプロピル-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

50

4-(4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (115mg, 0.25mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、トリエチルアミン (0.2ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221mg, 0.50mmol), シクロプロピルアミン (0.10ml) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (78.7mg, 0.157mmol, 63.1%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57(2H, m), 0.70(2H, m), 2.86(1H, m), 3.29(3H, s), 3.98(3H, s), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.31(2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.49(5H, m), 8.23(1H, s), 8.34(1H, d, J=4.0Hz), 8.43(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz),

実施例 4 3 6

N 6-(2-メトキシエチル)-4-(4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-(4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (115mg, 0.25mmol) と 2-メトキシエチルアミンから表記化合物 (97.0mg, 0.187mmol, 75.1%) を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29(3H, s), 3.30(3H, s), 3.48(4H, br), 4.02(3H, s), 6.65(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.32(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48(4H, m), 7.52(1H, s), 8.23(1H, s), 8.45(1H, br), 8.62(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 7

N 6-メトキシ-4-(4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-(4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (115mg, 0.25mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (79.2mg, 0.161mmol, 64.8%) を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29(3H, s), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.65(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.32(2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.50(5H, m), 8.23(1H, s), 8.44(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 11.45(1H, s).

実施例 4 3 8

N 6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、2-エトキシエチルアミン (0.042ml, 0.40mmol), トリエチルアミン (0.2ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (133mg, 0.20mmol) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (87.7mg, 0.176mmol, 87.9%) を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.64(2H, m), 1.13(3H, t, J=6.8Hz), 2.56(1H, m), 3.44-3.53(6H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.25(1H, s), 8.26(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.46(1H, m), 8.62(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz),

実施例 4 3 9

50

N 6 - (2 - (2 - プロポキシ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - (2 - プロポキシ) エチルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (90.0 mg, 0.175mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.11(6H, d, J=6.4Hz), 2.56(1H, m), 3.43-3.53(4H, m), 3.60(1H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8 Hz), 8.43(1H, m), 8.46(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

10

実施例 4 4 0

N 6 - (2 - シアノエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3 - アミノプロピオニトリルから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (73.8mg, 0.154 mmol, 76.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 2.81(2H, m), 3.56(2H, m), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, m).

20

実施例 4 4 1

N 6 - シアノメチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (82.7mg, 0.178mmol, 88.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 4.05(3H, s), 4.35(2H, d, J=5.6Hz), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.56(1H, s), 7.99(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s), 9.05(1H, m).

30

実施例 4 4 2

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (31.6 mg, 0.072mmol, 71.7%) を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(3H, d, J=4.8 Hz), 4.00(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.34(1H, m), 8.57(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 3

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記

50

化合物 (29.6mg, 0.065mmol, 65.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.13(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.25-3.35(2H, m), 4.00(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.96(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.37(1H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 4

N 6-プロピル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とプロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (21.6mg, 0.046mmol, 46.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.54(2H, m), 2.56(1H, m), 3.22-3.28(2H, m), 4.00(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.97(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.35(1H, m), 8.49(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 5

N 6-プロパルギル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とプロパルギルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (25.4mg, 0.055mmol, 54.6%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.13(1H, m), 4.00(3H, s), 4.10(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.59(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.79(1H, m).

実施例 4 4 6

N 6-シクロプロピルメチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と (アミノメチル)シクロプロパン ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (25.6mg, 0.053mmol, 53.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.26(2H, m), 0.41-0.47(4H, m), 0.65(2H, m), 1.06(1H, m), 2.56(1H, m), 3.22(2H, m), 4.03(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.45(1H, m), 8.56(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 7

N 6-(cis-2-フルオロシクロプロピル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と cis-2-フルオロシクロプロピルアミン トシレートから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (38.4mg, 0.079mmol, 79.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.03-1.17(2H, m), 2.56(1H, m), 2.91(1H, m), 4.00(3H, s), 4.79(1H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.51(1H, s), 7.98(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.45(1H, m), 8.50(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

10

20

30

40

50

実施例 4 4 8

N 6 - (3 - メ ト キ シ プ ロ ピ ル) - 4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ド (43mg, 0.10mmol) と 3 - メ ト キ シ プ ロ ピ ル ア ミ ン から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (30.3mg, 0.061mmol, 60.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.77(2H, m), 2.56(1H, m), 3.24(3H, s), 3.34-3.42(4H, m), 4.00(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.96(1H, s), 8.27(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.41(1H, m), 8.54(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 9

N 6 - (2 - ア ミ ノ - 2 - オ キ ソ エ チ ル) - 4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ド (43mg, 0.10mmol) と グ リ シ ナ ミ ド ヒ ド ロ ク ロ リ ド から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (37.4mg, 0.077mmol, 77.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.94(2H, d, J=5.6Hz), 4.07(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.14(1H, s), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.44(1H, s), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.56(1H, s), 7.99(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.67-8.71(2H, m), 8.77(1H, s).

実施例 4 5 0

N 6 - ((2 R) テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 - フ ラ ニ ル メ チ ル) - 4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ド (43mg, 0.10mmol) と R - テ ト ラ ヒ ド ロ フ ル フ リ ル ア ミ ン から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (31.8mg, 0.062mmol, 62.2%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.62(1H, m), 1.78-1.93(3H, m), 2.57(1H, m), 3.38(2H, m), 3.64(1H, dd, J=3.6, 14.0Hz), 3.79(1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.99(1H, m), 4.02(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, s), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, m), 8.59(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 5 1

N 6 - ((2 S) テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 - フ ラ ニ ル メ チ ル) - 4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - ((シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) フ ェ ノ キ シ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ド (43mg, 0.10mmol) と S - テ ト ラ ヒ ド ロ フ ル フ リ ル ア ミ ン から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (36.4mg, 0.071mmol, 71.2%) を白色粉末として得た。

実施例 4 5 2

N - (4 - (6 - シ ア ノ - 7 - ヒ ド ロ キ シ - 4 - キ ノ リ ル) オ キ シ フ ェ ニ ル) - N ' - (4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ウ レ ア

N - (4 - (7 - (ベ ン ジ ル オ キ シ) - 6 - シ ア ノ - 4 - キ ノ リ ル) オ キ シ フ ェ ニ ル) - N ' - (4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ウ レ ア (6.20g, 12.3mmol) をトリフルオロ酢酸 (60ml) 、チオアニソール (3.6ml, 30.7mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて一晩攪拌

した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水 (100ml) を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、さらにジエチルエーテル (200ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (4.816g, 11.6mmol, 94.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, m), 7.22(2H, m), 7.41(1H, s), 7.46(2H, m), 7.58(2H, m), 8.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.67(1H, s), 8.73(1H, s), 8.82(1H, s).

実施例 4 5 3

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (1.24g, 3.0mmol) と (2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (713mg, 1.52mmol, 50.5%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.81(1H, m), 2.92(1H, m), 3.46(1H, m), 4.17(1H, dd, $J=6.8, 11.6\text{Hz}$), 4.71(1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 6.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.12(2H, m), 7.24(2H, m), 7.46(2H, m), 7.58(2H, m), 7.63(1H, s), 8.71-8.73(2H, m), 8.78(1H, s), 8.83(1H, s).

実施例 4 5 4

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (200mg, 0.425mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解させ、ピロリジン (0.5ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル-メタノール 9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール (5ml) を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (157.7mg, 0.291mmol, 68.5%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.67(4H, br), 2.47-2.52(5H, m), 2.69(1H, m), 4.01(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=5.6, 10.8\text{Hz}$), 4.30(1H, dd, $J=3.6, 10.8\text{Hz}$), 5.02(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, m), 7.23(2H, m), 7.46(2H, m), 7.57-7.61(3H, m), 8.70-8.75(3H, m), 8.83(1H, s).

実施例 4 5 5

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (200mg, 0.425mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解させ、ジエチルアミン (1.0ml) を加え、60℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル-メタノール 9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール (5ml) を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (126.4mg, 0.233mmol, 54.7%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.42-2.57(5H, m), 2.64(1H, m), 3.95(1H, m), 4.21(1H, dd, $J=5.6, 10.4\text{Hz}$), 4.30(1H, dd, $J=3.6, 10.4\text{Hz}$), 4.91(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11(2H, m), 7.23(2H, m), 7.46(2H, m), 7.56-7.60(3H, m), 8.70-8.75(3H, m), 8.82(1H, s).

実施例 4 5 6

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (200mg, 0.425mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解させ、ピペリジン (0.5ml) を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル-メタノール9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール (5ml) を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (169.8 mg, 0.306mmol, 71.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36(2H, m), 1.47(4H, m), 2.34-2.51(6H, m), 4.02(1H, m), 4.20(1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30(1H, dd, J=3.2, 10.4Hz), 4.93(1H, d, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(2H, m), 7.23(2H, m), 7.46(2H, m), 7.57-7.62(3H, m), 8.70-8.75(3H, m), 8.83(1 H, s).

実施例 4 5 7

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキシレート (3.938g, 9.06mmol) をジメチルホルムアミド (40ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (1.10ml, 13.6mmol)、フェニル クロロフォルメート (1.70ml, 13.6mmol) を室温にて滴下し、1時間撹拌した。シクロプロピルアミン (1.88ml, 27.2mmol) を滴下し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチル (400ml) と水 (200ml) で分配し、有機層を水で洗浄後、減圧濃縮し、酢酸エチル (40ml) を加えて析出した結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物 (2.225g, 4.30mmol, 47.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 3.87(3H, s), 5.39(2H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.32(1H, m), 7.41(2H, m), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(2H, m), 7.61(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.60(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 5 7-1

メチル 4-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

公知化合物であるメチル 4-アミノ-2-ヒドロキシベンゾエート (7.59g, 45.4mmol) にメルドラム酸 (7.2g, 50mmol)、オルトギ酸トリエチル (50ml)、2-プロパノール (50ml) を加えて100℃にて1時間撹拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥して表記化合物 (13.98g, 43.5mmol, 95.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.76(6H, s), 3.97(3H, s), 6.75(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 7.90(1H, d, J=8.8Hz), 8.65(1H, m), 11.0(1H, s), 11.20(1H, m).

製造例 4 5 7-2

メチル 2-(ベンジルオキシ)-4-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)ベンゾエート

窒素雰囲気下室温にて、メチル 4-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート (13.975g, 43.5mmol) をジメチルホルムアミド (140ml) に懸濁させ、水素化ナトリウム (1.87g, 46.8mmol) を徐々に加えた。1.5時間後、ベンジルプロミド (5.7ml, 47.9mmol) を滴下し、2日間撹拌した。反応液を水 (700ml) で希釈し、一晩撹拌後、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物 (15.477g, 37.6mmol, 86.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.76(6H, s), 3.91(3H, s), 5.23(2H, s), 6.83(1H, s), 6.88(1 H, m), 7.26-7.54(5H, m), 7.95(1H, m), 8.62(1H, m), 11.24(1H, m).

製造例 4 5 7-3

10

20

30

40

50

メチル 7-（ベンジルオキシ）-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 2-（ベンジルオキシ）-4-（（（2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン）メチル）アミノ）ベンゾエート（15.477g, 37.6mmol）に Dowtherm A（160ml）を加えて 200℃ にて 1 時間攪拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより表記化合物（7.19g, 23.2mmol, 61.8%）を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.81(3H, s), 5.26(2H, s), 5.97(1H, d, J=7.6Hz), 7.09(1H, s), 7.30-7.53(5H, m), 7.84(1H, m), 8.46(1H, s), 11.69(1H, m).

製造例 4 5 7-4

メチル 7-（ベンジルオキシ）-4-クロロ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 7-（ベンジルオキシ）-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート（7.19g, 23.2mmol）にチオニルクロリド（70ml）と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 3 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、2 規定水酸化ナトリウム溶液を徐々に加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物（4.067g, 12.4mmol）を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.00(3H, s), 5.33(2H, s), 7.31-7.58(7H, m), 8.66(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 4 5 7-5

メチル 4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）-7-（ベンジルオキシ）-6-キノリンカルボキシレート

4-アミノ-3-クロロフェノール（2.22g, 15.45mmol）をジメチルスルホキシド（40ml）に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム（618mg, 15.45mmol）を徐々に加えて 30 分間攪拌した。メチル 7-（ベンジルオキシ）-4-クロロ-6-キノリンカルボキシレート（4.05g, 12.36mmol）を加え、100℃ にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（3.938g, 9.06mmol, 73.3%）を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.98(3H, s), 4.11(2H, m), 5.34(2H, s), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14(1H, d, J=2.8Hz), 7.30-7.57(6H, m), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.82(1H, s).

実施例 4 5 8

N 6-（2-フルオロエチル）-4-（4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ-3-メチルフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

メチル 4-（4-アミノ-3-メチルフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート（30mg, 0.0736mmol）を N, N-ジメチルホルムアミド（1.4ml）に溶解し、トリエチルアミン（0.071ml）、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（63mg）を加え、これに 2-フルオロエチルアミン塩酸塩（14mg）を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテルで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物（22mg, 0.0486mmol, 66.03%）を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.52-2.60(1H, m), 3.61(1H, q, J=5.2Hz), 3.67(1H, q, J=5.2Hz), 4.03(3H, s), 4.52(1H, t, J=5.2Hz), 4.64(1H, t, J=5.2Hz), 6.47(1H, d, J=5.0Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 7.11(1

10

20

30

40

50

H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.8Hz), 8.59-8.62(2H, m), 8.66(1H, d, J=5.0Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 4 5 8 - 1

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート

WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載のメチル 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート (1 . 5 g , 5 . 9 1 2 7 m m o l) , 4 - アミノ - 3 - クレゾール (1 . 4 6 g , 1 1 . 8 2 5 4 m m o l) を用いて製造例 3 9 5 - 1 と同様の方法により、褐色結晶として標題化合物 (1 5 8 m g , 0 . 4 6 6 9 m m o l , 7 . 9 0 %) を得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.06(3H, s), 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 4.93(2H, s), 6.40(1H, d, J=5.0Hz), 6.69(1H, d, J=8.4Hz), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 6.86(1H, s), 7.47(1H, s), 8.56(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.0Hz).

製造例 4 5 8 - 2

メチル 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - メトキシカルボニルキノリン (1 5 8 m g , 0 . 4 6 6 9 m m o l) を用いて製造例 1 7 と同様の操作によりフェニルカーバメート化し、そのまま精製せず引き続き実施例 1 1 と同様の操作によりシクロプロピルアミンを作用させることにより、淡褐色結晶として標題化合物 (1 7 3 m g , 0 . 4 1 0 5 m m o l , 8 7 . 9 2 %) を得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.43(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 2.20(3H, s), 2.52-2.57(1H, m), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.45(1H, d, J=5.4Hz), 6.75(1H, s), 7.04(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.10(1H, d, J=2.4Hz), 7.51(1H, s), 7.60(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.57(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.4Hz).

製造例 4 5 8 - 3

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

N - シクロプロピル - N' - [2 - メチル - 4 - (6 - カルボキシル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル] ウレア (1 7 3 m g , 0 . 3 9 7 2 m m o l) をメタノール (3 m l) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 m l) を加え、60℃で45分間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を再びメタノールに溶解し、これに1 N 塩酸をpH 4 になるまで加え、これに飽和食塩水を加えた。酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をアセトン・ジエチルエーテルに懸濁させ、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、褐色結晶として標題化合物 (9 5 m g , 0 . 2 3 3 2 m m o l , 5 6 . 8 0 %) を得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.66(2H, m), 2.25(3H, s), 2.57(1H, m), 3.51(1H, brs), 4.05(3H, s), 6.84(1H, d, J=6.8Hz), 7.12(1H, brs), 7.16(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.21(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.92(1H, s), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.70(1H, s), 8.95(1H, d, J=6.8Hz).

40

実施例 4 5 9

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリルカルボキシリック アシド (3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l) , 2 - メトキシエチルアミン (0 . 0 1 2 3 m l) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製し、得られた結晶をアセトン : ジエチルエーテル = 1 : 5 に懸濁、濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (1 7 m g , 0 .

50

0.366 mmol, 49.73%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.54-2.60(1H, s), 3.30(3H, s), 3.50(4H, m), 4.04(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.0Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.12(1H, d, J=2.4Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.45(1H, hrs), 8.63(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.0Hz).

実施例 460

N 6-メトキシ-4-(4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (30 mg, 0.0736 mmol), メトキシアミン塩酸塩 (0.0123 ml) を用いて実施例 458 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 10: 1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁ヘキサンで希釈、濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (7 mg, 0.0160 mmol, 21.74%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.45(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 2.21(3H, s), 2.51(3H, s), 2.53-2.59(1H, m), 3.94(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.0Hz), 6.79(1H, s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, s), 7.43(1H, s), 7.63(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.0Hz), 9.86(1H, s).

実施例 461

N-[4-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン 130mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.06ml、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 0.5ml を室温下 35 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル: メタノール = 10: 1) を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を灰色固体として 38mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02-1.12(4H, m), 2.04-2.14(1H, m), 6.34(0.75H, d, J=5.6Hz), 6.35(0.25H, d, J=5.6Hz), 7.05-7.18(4H, m), 7.40-7.55(4H, m), 7.98(0.75H, d, J=5.6Hz), 8.07(0.25H, d, J=5.6Hz), 8.69(0.75H, s), 8.70(0.25H, s), 8.73(0.75H, s), 8.76(0.25H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 461-1

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

4-クロロ-2-ニトロアミノピリジン 9.3g を氷冷した濃硫酸 60ml に少しずつ加えた。加え終わったらすぐに冷浴を取り除き室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を氷に展開しついで濃アンモニア水を pH5 になるまで加えた。析出した固体を濾取し 60℃ で風乾し黄色の固体 11.2g を得た。こうして得た固体 11.2g を p-ニトロフェノール 10.8g、ヒューニツヒ塩基 17ml、1-メチル-2-ピロリジノン 34ml の混合物に加え 120℃ で 3 時間加熱攪拌した。室温にもどしついで水 50ml を加え、析出した固体を濾取した。60℃ で風乾し 4.77g の固体を得た。この固体 4.77g をテトラヒドロフラン 100ml に溶かし、パラジウム炭素 (Pd-C (10%, wet)) 2.0g を加え常圧下 24 時間還元した。Pd-C を濾去したのち溶媒を減圧留去して赤褐色の油状物 5.2g を得た。この油状物 5.2g をシクロプロパンカルボキシリックアシッド 4.6g、磷酸 50ml の混合物に加え 160℃ で 5 時間加熱攪拌した。反応溶液を氷に展開し 5N 水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去した。得られた残さを NH type シリカゲル (クロロフォルム: メタノール 10: 1) で精製した。溶媒を減圧留去して得られた残さを少量の酢酸エチルに溶かし放置し、析出した固体を濾取し目的物の黒紫色固体 130mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.00-1.12(4H, m), 2.05-2.14(1H, m), 5.08(2H, bs), 6.23(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.61(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83(1.5H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90(0.5H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.92(0.75H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.01(0.25H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 12.75(0.75H, s), 12.85(0.25H, s).

実施例 4 6 2

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア100mg、トリエチルアミン0.12ml、テトラヒドロフラン10mlを室温攪拌した溶液にシクロブタンカルボニルクロリド70mgを加え15分攪拌した。反応溶液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(クロロフォルム:メタノール=40:1)を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を白色固体として64mg得た。

10

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.68-1.78(1H, m), 1.80-1.92(1H, m), 1.95-2.18(4H, m), 3.24-3.34(1H, m), 6.63(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.05-7.15(4H, m), 7.42-7.49(2H, m), 7.52(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.71(1H, s), 8.77(1H, s), 10.29(1H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 2-1

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン15.88g、p-ニトロフェノール34.5gキューニッヒ塩基52ml、1-メチル-2-ピロリジノン100mlを160℃で15時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さをNH typeシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、目的物の淡黄色固体3.24gを得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 6.04(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.12(2H, bs), 6.26(1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.31(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

製造例 4 6 2-2

2-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン1gを鉄粉2.0g、塩化アンモニウム4.0g、エタノール30ml、ジメチルホルムアミド30ml、水15mlの混合物に加え、100℃で10分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し0.53gの目的物を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 5.04(2H, bs), 5.72(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 5.81(2H, bs), 6.05(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 6.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.75(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

製造例 4 6 2-3

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン0.53gをテトラヒドロフラン20ml、ジメチルホルムアミド10mlの混合溶媒にとかし室温下p-フルオロフェニルイソシアネート0.36mlを加え1時間攪拌した。反応溶液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(クロロフォルム:メタノール=20:1)で行った。溶媒を減圧留去し目的物を白色粉末として610mg得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 5.78(1H, s), 5.87(1H, s), 5.89(1H, s), 6.09-6.13(1H, m), 7.00-7.15(4H, m), 7.42-7.52(4H, m), 7.77(1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 8.69(1H, s), 8.73(1H, s).

実施例 4 6 2 と同様の操作行い、以下の検体を合成した。

実施例 4 6 3

N-[4-(2-ブタノイルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.85(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.52(2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30(2H, t,

50

J=7.2Hz), 6.63(1H, dd, J=5.6Hz, J=2.0Hz), 7.06-7.16(4H, m), 7.42-7.50(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, d, J=2.0Hz), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 8.72(1H, s), 8.77(1H, s), 10.45(1H, s).

実施例 4 6 4

N - { 4 - [2 - (4 - エトキシカルボニルブタノイル) アミノピリジン - 4 - イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.14(3H, t, J=7.2Hz), 1.74(2H, tt, J=7.2Hz, J=7.2Hz), 2.26(2H, t, J=7.2Hz), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 4.01(2H, q, J=7.2Hz), 6.62(1H, dd, J=6.0Hz, J=2.4Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.41-7.49(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, d, J=2.4Hz), 8.14(1H, d, J=6.0Hz), 8.70(1H, s), 8.76(1H, s).

実施例 4 6 5

N - [4 - (2 - ニコチノイルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.75(1H, dd, J=5.6Hz, J=2.4Hz), 7.06-7.18(4H, m), 7.42-7.58(5H, m), 7.75(1H, 2.4Hz), 8.22(2H, m), 8.72(2H, brs), 8.78(1H, s), 9.06(1H, s).

実施例 4 6 6

N - { 4 - [2 - (4 - カルボキシブタノイル) アミノピリジン - 4 - イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - { 4 - [2 - (4 - エトキシカルボニルブチリル) アミノピリジン - 4 - イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア 22mg、2N水酸化ナトリウム水溶液 1ml、メタノール 2ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80℃ で 20 分攪拌した。室温に戻した後、5N塩酸水 0.4ml を加え、析出した固体を濾取し目的物の白色固体 16mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72(2H, tt, J=7.2Hz, J=7.2Hz), 2.20(2H, t, J=7.2Hz), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 6.62(1H, dd, J=6.0Hz, J=2.0Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.41-7.49(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz), 8.14(1H, d, J=6.0Hz), 8.71(1H, s), 8.76(1H, s), 10.46(1H, s), 12.03(1H, s).

実施例 4 6 7

N - (4 - { 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン - 4 - イル } オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン 100mg、をテトラヒドロフラン 5ml にとかし室温下 p - フルオロフェニルイソシアネート 0.075ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物を淡黄色粉末として 25mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.21(2H, bs), 0.38(2H, bs), 1.02(1H, bs), 3.12(2H, dd, J=6.0Hz, 6.0Hz), 7.07-7.21(5H, m), 7.37(1H, s), 7.43-7.51(2H, m), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 8.49(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s), 8.81(1H, s), 8.83(1H, t, J=6.0Hz).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 7 - 1

4 - クロロ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン

4 - クロロ - 2 - カルボキシピリジン 2.0g、(アミノメチル)シクロプロパン塩酸塩 1.7g、1 - エチル - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC) 2.9g、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 2.3g、トリエチルアミン 2.1ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 2 : 1) にて精製した。目的物を黄色油状物として 1.5g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.19-0.30(2H, m), 0.36-0.43(2H, m), 0.99-1.09(1H, m), 3.15(2H, d, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 7.75(1H, d, J=5.6Hz), 8.01(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.6Hz), 8.90(1H, t, J=

10

20

30

40

50

6.4Hz).

製造例 4 6 7-2

2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]ピリジン1.5g、p-ニトロフェノール2.0g、ヒューニツヒ塩基3.1ml、1-メチル-2-ピロリジノン6.2mlを160℃で3時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さをNH typeシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1ついで2：1)にて精製し、目的物の無色油状物0.35gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.19-0.24(2H, m), 0.36-0.41(2H, m), 1.02(1H, bs), 3.13(2H, dd, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 7.34(1H, dd, J=5.6Hz, J=1.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, d, J=1.6Hz), 8.33(2H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, d, J=5.6Hz), 8.90(1H, t, J=6.4Hz).

製造例 4 6 7-3

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]ピリジン

2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン0.35gを鉄粉0.7g、塩化アンモニウム1.4g、エタノール10ml、ジメチルホルムアミド10ml、水5mlの混合物に加え、100℃で20分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し0.37gの目的物を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.20-0.30(2H, m), 0.38-0.44(2H, m), 0.99-1.10(1H, m), 3.13(2H, d, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 5.14-5.19(2H, m), 6.65(2H, d, J=8.8Hz), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, dd, J=5.6Hz, J=2.8Hz), 7.35(1H, d, J=2.8Hz), 8.47(1H, d, J=5.6Hz), 8.81(1H, t, J=6.4Hz).

実施例 4 6 8

N-{4-[2-(ブチロイルアミノ)ピリジン-4-イル]オキシフェニル}-N'-シクロプロピルウレア

フェニル N-{4-[2-(ブチロイルアミノ)ピリジン-4-イル]オキシフェニル}カルバメート0.116g、シクロプロピルアミン0.034g、トリエチルアミン0.041ml、テトラヒドロフラン10mlを封管中100℃で1時間加熱した。反応溶液にNH typeシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをNH typeシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(酢酸エチル)を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物20mgを白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.45(2H, m), 0.61-0.67(2H, m), 0.86(3H, t, J=7.2Hz), 1.54(2H, tq, J=7.2Hz, J=7.2Hz), 2.31(2H, t, J=7.2Hz), 2.48-2.58(1H, m), 6.42(1H, s), 6.62(1H, dd, J=5.6Hz, J=2.0Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.49(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.15(1H, d, J=5.6Hz), 8.41(1H, s), 10.82(1H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 8-1

2-ブチロイルアミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン1.0g、トリエチルアミン1.8ml、テトラヒドロフラン20mlの攪拌溶液中に室温下にブチロイルクロリド0.93mlを滴下した。1時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し目的物を無色油状物として0.6g得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.73(2H, tq, J=7.2Hz, J=7.2Hz), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 6.72(1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 7.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, d, J=2.4Hz), 8.22(1H, d, J=5.6Hz), 8.25(1H, brs), 8.30(2H, d, J=8.8Hz).

製造例 4 6 8-2

4-(4-アミノフェノキシ)-2-(ブチリルアミノ)ピリジン

2-ブチリルアミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン0.6g、鉄粉1.2g、塩化アン

モニウム2.8g、エタノール10ml、ジメチルホルムアミド10ml、水5mlの混合物を100℃で10分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し、ついで濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去して0.6gの目的物を淡黄固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.86(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54(2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.06-5.15(2H, m), 6.56(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.38(1H, s).

製造例 4 6 8 - 3

フェニル N - { 4 - [2 - (ブチロイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキフェニル } カルバメート

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチリルアミノ) ピリジン0.3g、トリエチルアミン0.14ml、テトラヒドロフラン10mlの氷冷攪拌溶液中にフェニルクロロホルメート0.14mlを滴下した。冷浴を取り除き室温で一晩攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.86(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54(2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.31(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.64-6.80(1H, m), 7.16(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22-7.31(3H, m), 7.41-7.48(2H, m), 7.60(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.17(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 10.72(1H, s), 10.90(1H, s).

実施例 4 6 9

1 - [4 - (5 - ジメチルアミノメチル - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - (3 - フルオロフェニル) ウレア

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア 50 mg に N, N - ジメチルメチレンアンモニウム沃化物 (Eschenmoser's salt) 29.5 mg、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え、100℃にて終夜攪拌した後、水を加えて、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮、減圧乾燥してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール) に付し、表題化合物 20 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 497(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO- d_6) 2.26(6H, s), 3.64(2H, s), 6.73-6.80(1H, m), 6.85(1H, s), 7.08-7.58(10H, m), 8.00(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.82(1H, s), 8.92(1H, s), 12.54(1H, brs)

実施例 4 7 0

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 38 mg をテトラヒドロフラン 0.8 ml に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) 0.2 ml を滴下して、2時間リフラックスした。室温に戻して、水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 26 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO- d_6) 0.39-0.44(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 5.18(2H, s), 6.93(1H, s), 7.09-7.50(10H, m), 7.89(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 8.13(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 12.60(1H, brs)

実施例 4 7 1

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-4-イルオキシ]-2-クロロフェニル}-3-シクロプロピルウレア 24 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml、チオアニソール 0.1 ml を加え、45℃にて30分間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にした後、酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 15 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.39-0.44(2H, m), 0.60-0.67(2H, m), 2.52-2.60(1H, m), 6.80-6.88(3H, m), 7.12(1H, d, J=2.0Hz), 7.27(1H, dd, J=9.0Hz, J'=2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, s), 8.13(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=1.0Hz), 9.77(1H, brs), 12.50(1H, brs)

実施例 472

1- {4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3- (3-フルオロフェニル) ウレア

6- (4-ベンジルオキシフェニル)-4- (4-ニトロフェノキシ)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 550 mg に、鉄粉 600 mg、塩化アンモニウム 1.1 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml、水 10 ml を加え 80-85℃にて1.5時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体を含むクルード 493 mg を得た。このクルードの中から 490 mg をトルエン 10 ml、アセトニトリル 10 ml に 90℃で溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート 0.3 ml を加え 1時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 450 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.17(2H, s), 6.77(1H, dt, J=2.9, 7.8Hz), 6.88(1H, d, J=1.2Hz), 7.08-7.53(14H, m), 7.88(2H, d, J=9.1Hz), 8.25(1H, s), 8.75(1H, s), 8.98(1H, s), 12.56(1H, brs)

実施例 473

1- (3-フルオロフェニル)-3- {4- [6- (4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} ウレア

1- {4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3- (3-フルオロフェニル) ウレア 377 mg をトリフルオロ酢酸 4 ml、チオアニソール 0.4 ml に溶かし、45℃で40分間攪拌した。その後室温に戻して、炭酸カリウムを加え、アルカリ性にして酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮乾固して表題化合物 310 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.70-6.80(2H, m), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.52(7H, m), 7.75(2H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, s), 8.85(1H, s), 8.98(1H, s), 8.98(1H, s), 12.48(1H, brs)

実施例 474

1- (4- {6- [4- (2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} -3- (3-フルオロフェニル) ウレア

1- (3-フルオロフェニル)-3- {4- [6- (4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} ウレア 114 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 44 mg (ca. 1当量)、炭酸水素カリウム 63 mg (2.5当量) を加え、50-60℃で16時間攪拌した。その後 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 17 mg、炭酸水素カリウム 20 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、同温度で終夜攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物を含むクルード固体 33 mg を得る。これを酢酸エチルで洗い、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 555 (M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.96(6H, t, J=7.4Hz), 2.53(4H, q, J=7.4Hz), 2.78(2H, t, J=6.2Hz)

, 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.74-6.88(2H, m), 7.02(2H, d, J=9.0Hz), 7.09-7.54(7H, m), 7.86(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, s), 8.83(1H, brs), 8.96(1H, brs), 12.50(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 4 7 4 - 1

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

4 - ニトロフェノール 3.09 g に炭酸カリウム 2.97 g、ジメチルホルムアミド 30 ml を加え 130℃ にて 10 分間攪拌した後、6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 2.49 g を加え、130℃ で 5 時間、135℃ で終夜攪拌した。室温にした後、水を加え、析出した固体を濾取して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、エーテル、酢酸エチルを加えて、ソニケーションした。固体を濾取して表題化合物 1.2 g を得る。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.18(2H, s), 6.99(1H, d, J=1.7Hz), 7.08-7.13(2H, m), 7.28-7.48(5H, m), 7.53-7.60(2H, m), 7.88-7.93(2H, m), 8.30-8.35(3H, m), 12.71(1H, brs)

実施例 4 7 5

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - {4 - [6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル} ウレア

4 - クロロ - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 630 mg に 4 - ニトロフェノール 646 mg、炭酸カリウム 817 mg、ジメチルホルムアミド 6.3 ml を加え 130℃ にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出して、有機層を水、飽和食塩水で洗い、濃縮乾固し 510 mg の固体を得た。この固体に鉄粉 500 mg、塩化アンモニウム 1 g、エタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 3 ml を加え 80℃ にて 2 時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて、分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して 380 mg のクルードを得た。これにトルエン 5 ml、アセトニトリル 5 ml、テトラヒドロフラン 5 ml を加えて 100℃ で溶解させ、3 - フルオロフェニルイソシアネート 0.19 ml を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、エーテルで洗浄、減圧乾燥して表題化合物 40 mg を得た。

MS Spectrum (ESI: nega): 509 (M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.85-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.42(1H, d, J=8.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.2Hz), 6.70-6.80(2H, m), 7.02-7.53(9H, m), 8.00(1H, s), 8.99(1H, s), 9.17(1H, s), 11.81(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 4 7 5 - 1

2 - アミノ - 5 - (4 - ピロリジン - 1 - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル

2 - アミジノ - 酢酸エチルエステル塩酸塩 13.8 g (Liebigs Ann. Chem., 1895 (1977) に記載の公知化合物) にエタノール 150 ml を加え 0℃ でナトリウムエトキシド 5.94 g (2 - アミジノ - 酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 0.97 当量) を加えて、窒素雰囲気下で、10 分間攪拌した。そこへ、2 - ブロモ - 1 - (4 - ピロリジン - 1 - フェニル) - エタノン (ランカスター) 12 g を加えて、室温で 48 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて、ソニケーションし、固体を濾過して濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 4.82 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.88-1.98(4H, m), 3.16-3.24(4H, m), 4.06-4.14(2H, m), 5.52(2H, s), 6.13(1H, d, J=2.8Hz), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 10.48(1H, s)

製造例 4 7 5 - 2

6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン -

4-オール

2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 4.80 g にギ酸 8 ml、ホルムアミド 31.8 ml、ジメチルホルムアミド 15.9 ml を加え、140℃で48時間攪拌した後、室温で24時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物 3.0 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.86-2.00(4H, m), 3.08-3.13(4H, m), 6.54(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, s), 12.40(1H, brs)

製造例 475-3

4-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール 1.9 g にオキシ塩化リン 20 ml を加え、140℃で3時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、重曹にて中和し、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物を含むクルード 1.2 g を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.86-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.60(2H, d, J=8.9Hz), 6.77(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(2H, d, J=8.9Hz), 8.46(1H, s), 12.70(1H, brs)

実施例 476

N-{4-[6-(メチルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (65 mg) とイソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.05 ml) から実施例 10 の方法により表題化合物 (85 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 2.81-2.84(3H, m), 4.00(3H, s), 6.46(1H, s), 7.07-7.24(4H, m), 7.43-7.61(5H, m), 8.32-8.38(1H, m), 8.59-8.65(2H, m), 8.80(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発原料は以下の3工程で合成した。

製造例 476-1

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-オクソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド (947 mg) より製造例 152-2 の方法により合成した7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニルクロリドをテトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、0℃に冷却した。ここに40%メチルアミン水溶液 (0.4 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (710 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 3.07-3.10(3H, m), 4.12(3H, s), 7.40-7.43(1H, m), 7.56(1H, s), 7.83(1H, brs), 8.73-8.77(1H, m), 9.13(1H, s)

製造例 476-2

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (492 mg) と4-ニトロフェノール (492 mg) より製造例 7 の方法により表題化合物 (736 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 2.76-2.82(3H, m), 4.02(3H, s), 6.86(1H, d, J=5.2Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.56(1H, s), 8.32-8.38(2H, m), 8.45(1H, s), 8.76-8.79(1H, m)

製造例 476-3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (736 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (250 mg) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.81-2.84(3H, m), 3.99(3H, s), 5.14-5.19(2H, m), 6.39(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.45(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.92(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.46(1H, s), 8.30-8.38(1H, m), 8.57-8.61(2H, m)

実施例 4 7 7

N - { 4 - [6 - (メチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル] オキシフェニル } - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (65 mg) とフェニル N - (2 - チアゾリル) カーバメイト (49 mg) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 (32 mg) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.80-2.85(3H, m), 4.00(3H, s), 6.47(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.05-7.15(1H, m), 7.25(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35-7.40(1H, m), 7.50(1H, s), 7.62(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.58-8.66(2H, m)

実施例 4 7 8

N - { 4 - [6 - (メチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル] オキシフェニル } - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (100 mg) とフェニル N - (2 - チアゾリル) カーバメイト (60 mg) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 (60 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.78(3H, s), 3.00(3H, s), 3.97(3H, s), 6.47(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.05-7.15(1H, m), 7.24(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35-7.39(1H, m), 7.48(1H, s), 7.60(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, $J=5.2$ Hz)

出発物質は、以下の 3 工程で合成した。

製造例 4 7 8 - 1

4 - クロロ - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (1.0 g) より製造例 1 5 2 - 2 の方法により合成した 7 - メトキシ - 4 - クロロ - キノリン - 6 - カルボニル クロリドをテトラヒドロフラン (60 ml) に溶解し、0℃に冷却した。ここにジイソプロピルエチルアミン (1.6 ml) と 2.0 M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液 (3 ml) とを加え、室温で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (933 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.75(3H, s), 3.01(3H, s), 3.97(3H, s), 7.57(1H, s), 7.63(1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.93(1H, s), 8.78(1H, d, $J=4.8$ Hz)

製造例 4 7 8 - 2

7 - メトキシ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド

4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (933 mg) と 4 - ニトロフェノール (737 mg) より製造例 1 0 の方法により表題化合物 (904 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.75(3H, s), 2.99(3H, s), 3.95(3H, s), 6.87(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.46(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.55(1H, s), 7.94(1H, s), 8.33(2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.76(1H, d, $J=5.2$ Hz)

製造例 4 7 8 - 3

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド

7 - メトキシ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (904 mg) を製造例 1 0 の方法によって表題化合物 (511 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) 2.90(3H, s), 3.18(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.75(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45(1H, s), 8.27(1H, s), 8.57(1H, d, $J=5.6$ Hz)

実施例 479

N-[4-(6-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 341 で合成した N-[4-(6-カルボキシ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (60 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解後、1-エチル-3-(3-ジエチルアミノプロピル)-カルボジイミドハイドロクロライド (39 mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールモノヒドレート (31 mg)、トリエチルアミン (30 μ l)、シクロプロピルアミン (0.05 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルで結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (29 mg) を白色結晶として得た。 10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 0.45-0.59(2H, m), 0.67-0.73(2H, m), 2.82-2.89(1H, m), 3.97(3H, s), 6.45(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.23(4H, m), 7.43-7.50(3H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.32-8.35(1H, m), 8.42(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, brs), 8.84(1H, brs)

実施例 480

N-[4-(6-アミノメチル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-N'-フェニルウレア トリフルオロアセテート

実施例 37 で合成した N-[4-(6-シアノー-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-フェニルウレア (100 mg) をエタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) と 50% パラジウム炭素 (50 mg) を加えて、水素気流下一晩攪拌した。パラジウム炭素を濾取した後、濾液を濃縮した。得られた残差をテトラヒドロフランで洗浄して、表記化合物 (70 mg) を得た。 20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 4.02(3H, s), 4.24(2H, s), 6.64(1H, d, J=5.6Hz), 6.94-6.99(1H, m), 7.21-7.31(4H, m), 7.44-7.49(2H, m), 7.53(1H, s), 7.62-7.66(2H, m), 8.25(2H, brs), 8.48(1H, s), 8.76(1H, d, J=5.6Hz), 8.87(1H, brs), 9.04(1H, brs)

実施例 481

N-[4-(6-アセチルアミノメチル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-フェニルウレア

N-[4-(6-アミノメチル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-フェニルウレア トリフルオロアセテート (40 mg) をピリジン (1.0 ml) と無水酢酸 (1.0 ml) に溶解し一晩室温で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた阻生成物を酢酸エチルで結晶化して表記化合物 (13 mg) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 1.90(3H, s), 3.98(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.93-6.99(1H, m), 7.18-7.30(4H, m), 7.40(1H, s), 7.45(2H, d, J=7.6Hz), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 8.06(1H, s), 8.38-8.44(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s), 8.83(1H, s)

実施例 482

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カーバミック アシッド フェニール エステル (80 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し、表記化合物 (33 mg) を得た。 40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 0.38-0.41(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.78-6.81(1H, m), 7.04-7.09(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.16-8.23(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

製造例 482-1

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフ 50

フェニール] カーバミック アシッド フェニール エステル

製造例 1 5 2-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリンより製造例 1 7 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 4.13(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.53(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.99-7.06(2H, m), 7.20-7.30(4H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.59(1H, s), 7.80(1H, brs), 8.24(1H, brs), 8.68(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27(1H, s)

実施例 4 8 3

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

実施例 1 5 2-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (60 mg) とフェニル N-(2-チアゾリル) カーバメイト (60 mg) から実施例 2 2 4 に記載の方法で表題化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 4.02(3H, s), 6.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.12-7.18(2H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.51(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.18-8.26(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

実施例 4 8 4

N-{4-[6-(メチルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル}-N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ)フェニル]カーバミックアシッドフェニールエステル (80 mg) とシクロプロピルアミン (20 mg) より実施例 1 1 に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 0.39-0.43(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.50-2.58(1H, m), 2.84(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 6.43-6.46(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.50(1H, s), 7.53-7.57(2H, m), 8.35-8.38(1H, m), 8.47(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 8 4-1

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ)フェニル]カーバミックアシッドフェニールエステル

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドメチルアミド (53 mg) より製造例 1 7 に記載の方法で表記化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 3.08(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.12(3H, s), 6.48(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.14-7.29(6H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.89(1H, brs), 8.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.28(1H, s)

実施例 4 8 5

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロブチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニール]カーバミックアシッドフェニールエステル (73 mg) とシクロブチルアミン (28 mg) より実施例 1 1 に記載の方法により表記化合物 (28 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 2.52-2.67(2H, m), 2.72-2.87(2H, m), 2.14-2.26(2H, m), 4.01(3H, s), 4.04-4.18(1H, m), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02-7.08(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.15-8.26(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 4 8 6

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロペンチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニール]カーバミックアシッドフェニールエステル (80 mg) とシクロペンチルアミン (38 mg) より実施例 1 1 に記載の方法により表記化合物 (68 mg) を得た。

。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30-1.40(2H, m), 1.49-1.59(4H, m), 1.78-1.88(2H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.67(1H, d, J=7.2Hz), 7.02-7.07(1H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.28(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 487

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(2-プロピル)ウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッド フェニル エステル (60 mg) とイソプロピルアミン (25 mg) より実施例 11 に記載の方法により表記化合物 (39 mg) を得た。 10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.09(6H, d, J=6.4Hz), 3.70-3.80(1H, m), 4.01(3H, s), 6.50-6.55(2H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.27(2H, m), 8.63-8.66(2H, m)

実施例 488

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル]カーバミックアシッド フェニル エステル (136 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (90 mg) を得た。 20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.79(1H, m), 7.01-7.12(2H, m), 7.50(1H, s), 7.62(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.90-7.96(1H, m), 8.62-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

製造例 488-1

6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン
 製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (1.0 g) と 4-ニトロ-3-メチルフェノール (810 mg) より表記化合物 (1.2 g) を得た。 30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 6.80(1H, d, J=5.2Hz), 7.28-7.32(1H, m), 7.41-7.43(1H, m), 7.54(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.13-8.16(1H, m), 8.55(1H, s), 8.72-8.76(1H, m)

製造例 488-2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミン

製造例 8 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.2 g) より表記化合物 (0.22 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.07(3H, s), 4.00(3H, s), 4.88-4.94(2H, m), 6.39(1H, d, J=5.2Hz), 6.70-6.71(1H, m), 6.77-6.88(2H, m), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s) 40

製造例 488-3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシッド フェニル エステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.38(3H, s), 4.12(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.49(1H, d, J=5.6Hz), 6.76(1H, brs), 7.04-7.09(2H, m), 7.20-7.29(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.94(1H, brs), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.29(1H, s)

実施例 489

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフル
オロメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル] カバミックアシド フェニルエステル (140 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (103 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.24(1H, m), 7.50-7.62(3H, m), 7.70-7.77(2H, m), 7.84(1H, brs), 8.07-8.14(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

10

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

製造例 489-1

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メト
キシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (900 mg) と 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル) フェノールより表記化合物 (1.2 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.03(3H, s), 6.91(1H, d, J=5.2Hz), 7.57(1H, s), 7.72-7.87(3H, m), 8.01-8.05(1H, m), 8.27-8.32(1H, m), 8.58(1H, s), 8.75-8.79(1H, m)

製造例 489-2

20

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチ
ルフェニルアミン

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (0.60 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (600 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (0.60 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.00(3H, s), 5.71(2H, brs), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.93-6.98(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.46-7.52(1H, m), 7.71(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.60-8.69(2H, m)

製造例 489-3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメ
チルフェニル] カバミックアシド フェニルエステル

30

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 4.12(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.48(1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.30(4H, m), 7.38-7.51(3H, m), 7.56(1H, s), 7.80(1H, brs), 8.27-8.31(1H, m), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 9.26(1H, s)

実施例 490

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2, 3-ジメチ
ルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (3.0 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル] カバミックアシド フェニルエステル (120 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (60 mg) を得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.60-0.65(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 4.01(3H, s), 6.23(1H, d, J=5.2Hz), 6.64-6.69(1H, m), 6.98(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.60-7.69(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.60(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 490-1

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2, 3-ジメチルフェ

50

ニルアミン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (890 mg) と 4-ニトロ-2,3-ジメチルフェノール (940 mg) より表記化合物 (840 mg) を得た。次いで、6-カルバモイル-4-(2,3-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (840 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) とメタノール (25 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (840 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (639 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.92(3H, s), 2.02(3H, s), 4.00(3H, s), 4.82-4.88(2H, m), 6.22(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.70(1H, s)

10

製造例 490-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ - d_6) δ (ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.29(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.98-7.01(1H, m), 7.20-7.25(4H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.54(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.80(1H, brs), 8.60(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.36(1H, s)

実施例 491

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

20

シクロプロピルアミン (0.06 ml) をジメチルスルホキサイド (2.0 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (100 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.40-0.44(2H, m), 0.63-0.67(2H, m), 2.04(3H, s), 2.17(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.29(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.75-6.78(1H, m), 7.02(1H, s), 7.51(1H, s), 7.58(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.83-7.88(2H, m), 8.62(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.72(1H, s)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

30

製造例 491-1

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミン

4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール (1.0 g) をジメチルスルホキサイド (5 ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (1.0 g) 加えてしばらく攪拌した。ここに 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (900 mg) を加えて、100℃で 6 時間加熱した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻生成物を酢酸エチルで洗浄し表記化合物 (135 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.91(3H, s), 2.03(3H, s), 4.01(3H, s), 6.26(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.57(1H, s), 6.77(1H, s), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.69(1H, s)

40

製造例 491-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ (ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.30(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.75(1H, brs), 6.94(1H, s), 7.18-7.32(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.82(2H, brs), 8.62(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.32(1H, s)

50

実施例 4 9 2

N-〔4-〔6-シアノー7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル〕-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-〔4-(6-シアノー7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル〕-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50℃ で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=10, 6.0 Hz), 4.30 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.02 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.2), 7.10-7.17 (3H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 8.72-8.75 (2H, m), 9.09 (1H, brs)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 4 9 2-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノー7-ヒドロキシキノリン (400 mg) にジメチルホルムアミド 6 ml、エピブromoヒドリン 1.3 ml、炭酸カリウム 380 mg を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (400 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.79-2.93 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12, 7.2 Hz), 4.69 (1H, dd, J=12, 2.4 Hz), 5.25 (2H, brs), 6.53 (1H, d, J=5.2), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.69-8.74 (2H, m)

製造例 4 9 2-2

N-〔4-(6-シアノー7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル〕-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル (400 mg) ジメチルホルムアミド (2 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.15 ml) を加え、一晩室温で攪拌した。この反応溶液に水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (480 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.79-2.95 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.05-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m), 8.73-8.80 (2H, m), 9.10 (1H, brs)

実施例 4 9 3

N-〔4-〔6-シアノー7-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル〕-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-〔4-(6-シアノー7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル〕-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とジエチルアミン (0.1 ml) を加えて 50℃ で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.958 (6H, t, J=7 Hz), 2.40-2.68 (6H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=10, 5.2 Hz), 4.31 (1H, dd, J=10, 3.6 Hz), 4.91 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.63 (1H, brs), 8.72-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, brs)

実施例 4 9 4

N-〔4-〔6-シアノー7-(2-ヒドロキシ-3-モルフォリン-4-イル)プロ

ポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とモルホリン 0.1 ml を加えて 50℃ で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38-2.58 (6H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=10, 6.0 Hz), 4.31 (1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 5.03 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.73-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, brs) 10

実施例 495

N-{4-[6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア (120 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50℃ で 40 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (70 mg) を淡黄色結晶として得た。 20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=10, 6.0 Hz), 4.31 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.02 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.85 (1H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.26 (1H, m), 8.71-8.76 (2H, m), 9.05 (1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 495-1

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル (100 mg) にジメチルスルホキサイド 1 ml とフェニル N-(2-チアゾリール)カーバメイト (94 mg) を加え、80℃ で 90 分間加熱した。ここに水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (16 mg) を淡黄色結晶として得た。 30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78-2.94 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12, 6.4 Hz), 4.71 (1H, dd, J=12, 2.0), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.08-7.20 (3H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.73-8.79 (2H, m), 9.07 (1H, brs)

実施例 496

N-{4-[6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (78 mg) にテトラヒドロフラン 1.5 ml とピペリジン (0.08 ml) を加えて 50℃ で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。 40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=10, 6.0 Hz), 4.30 (1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 4.94 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.63 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 8.72-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, m)

実施例 497

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イ 50

ル) プロポキシ] キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア (345 mg) より実施例 496 の方法により表記化合物 (115 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.30-1.55(6H, m), 2.35-2.55(6H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.94(1H, d, J=4.8Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

10

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例 497-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (1000 mg) にジメチルホルムアミド 8 ml、p-トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (1000 mg)、炭酸カリウム (940 mg) を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで注出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表記化合物 (659 mg) を淡黄色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd, J=12, 7.2Hz), 4.69(1H, dd, J=12, 2.4Hz), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

製造例 497-2

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-6-カーボニトリル (150 mg) より製造例 492-1 に記載の方法に従って表記化合物 (200 mg) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m), 6.62(1H, d, J=6.0Hz), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 498

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシープロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア (200 mg) より実施例 493 の方法により表記化合物 (120 mg) を淡黄色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.96(6H, t, J=7Hz), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 4.91(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 499

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジメチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシープロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-

50

4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (40 mg) にテトラヒドロフラン 0.5 ml とジメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (Aldrich社製) 0.2 ml を加えて室温で一晩攪拌した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.20(6H, m), 2.30-2.58(2H, m), 3.95-4.95(1H, m), 4.19(1H, dd, J=10, 5.6Hz), 4.29(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.99(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.64(1H, brs), 8.70-8.76(2H, m), 9.11(1H, brs)

実施例 500

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジメチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]}-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア (200 mg) にテトラヒドロフラン 4 ml とジエチルアミン 0.2 ml を加えて 50℃ で 2 時間加熱した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (60 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96(6H, t, J=7.0Hz), 2.40-2.70(6H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.2Hz), 4.90-4.95(1H, m), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.11-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

製造例 500-1

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリル (300 mg) より実施例 495 に記載の方法により表記化合物 (370 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, s), 4.17(1H, dd, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0Hz), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.20(2H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

実施例 501

N-(2-フルオロ-4-{[6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(6-シアノ-4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}キノリン-7-イルオキシメチル)ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル (395 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、10分間室温で攪拌した。ここに水 20 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (260 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15-1.30(2H, m), 1.69-1.76(2H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.44-2.70(2H, m), 2.90-2.99(2H, m), 4.09-4.25(3H, m), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.14(3H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.59(1H, s), 8.10-8.17(1H, m), 8.70-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 501-1

4-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イルオキシメチル]-ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (500 mg) にジメチルホルムアミド 4 ml、tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカーボキシレート (708 mg)、炭酸カリウム (467 mg) を加え、50℃ で 4 時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで注出し、有機層を水 飽和

10

20

30

40

50

食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、表記化合物（398mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 1.16-1.31(2H, m), 1.39(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.65-2.83(2H, m), 3.93-4.03(2H, m), 4.11-4.18(2H, m), 5.20-5.26(2H, m), 6.50(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.82-6.85(2H, m), 7.02-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

製造例 501-2

4- (6-シアノ-4- {3-フルオロ-4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} キノリン-7-イルオキシメチル) ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル

4- [4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-シアノキノリン-7-イルオキシメチル] ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル (619mg) とイソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.22ml) から実施例 492 の方法と同様にして表題化合物 (500mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 1.20-1.35(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.92-4.06(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.61(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.10-7.16(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.68-8.76(2H, m), 9.27(1H, brs)

実施例 502

N- {4- [6-シアノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシキノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

N- (2-フルオロ-4- { [6-シアノ-7- (4-ピペリジノメトキシ) -4-キノリル] オキシ} フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア (180mg) をテトラヒドロフラン (10ml) -メタノール (10ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5ml)、酢酸 (0.04ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (43mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (130mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 1.13-1.47(2H, m), 1.73-1.92(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.16(2H, m), 6.61(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.10-7.16(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.59(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.62-8.68(1H, m), 8.72-8.76(2H, m), 9.08-9.15(1H, m)

実施例 503

N- {4- [6-シアノ-7- (ピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (2-チアゾリル) ウレア

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル (370mg) より実施例 501 の方法により表題化合物 (240mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 1.45-1.56(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.45-2.50(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.18-4.23(2H, m), 6.64(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.14-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.65(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.74-8.79(2H, m), 9.06(1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 503-1

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル

4- [4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-シアノキノリン-7-イルオキシメチル] ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 1.18-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.83(2H, m), 2.00-2.10(1H, m)

), 2.63-2.86(2H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

実施例 504

N-〔4-〔6-シアノー-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル〕-N'-(2-チアゾリル)ウレア

N-〔4-〔6-シアノー-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル〕-N'-(2-チアゾリル)ウレアより実施例 502 に記載の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.46(2H, m), 1.70-1.93(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.17(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.73-8.76(2H, m) 10

実施例 505

N-〔4-〔6-シアノー-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル〕-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-6-カーボニトリルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10-1.20(1H, m), 1.43-1.96(5H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.16(3H, s), 2.61-2.67(1H, m), 2.80-2.87(1H, m), 4.15-4.19(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.6Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.72-8.77(2H, m) 20

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 505-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノー-7-ヒドロキシキノリン (400 mg) にジメチルホルムアミド 4 ml、3-クロロメチル-1-メチルピペリジンヒドロクロリド 621 mg、炭酸カリウム 840 mg を加え、120℃で3時間攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(60 mg)を得た。 30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.10-1.20(1H, m), 1.45-1.95(5H, m), 2.03-2.14(1H, m), 2.14(3H, s), 2.56-2.68(1H, m), 2.78-2.88(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 5.23-5.28(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

実施例 506

N-(4-〔(7-シアノー-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル(180 mg) にトルエン(5 ml)、アセトニトリル(1.5 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル(0.105 ml)を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物(230 mg)を淡黄色結晶として得た。 40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.05(3H, m), 6.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, s), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, brs), 8.84(1H, brs)

出発物質は以下の4工程で合成した。

製造例 506-1

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール

7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(4.0 g) にトリフルオロ酢酸(30 ml)とチオアニソール(3 ml)を加えて、70℃で2時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 4.0 g を得た。 50

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 3.94(3H, s), 6.93(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.42(1H, s), 7.55-7.60(3H, m), 8.40(2H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J=6\text{Hz}$)

製造例 506-2

トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール (1.0 g) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解しトリフルオロメタンスルフォニックアシッド 4-ニトロフェニルエステル (640 mg) と炭酸カリウム (1.3 g) を加えて室温で5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (1.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 4.04(3H, s), 7.01(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.52-7.57(2H, m), 7.80(1H, s), 8.18(1H, s), 8.34-8.39(2H, m), 8.72-8.76(1H, m)

製造例 506-3

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル

トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル (500 mg) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (260 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 価) (130 mg) を加えて窒素気流下 110 °C で2時間加熱攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 4.03(3H, s), 7.05(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.51-7.56(2H, m), 7.68(1H, s), 8.34-8.39(2H, m), 8.62(1H, s), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 506-4

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル (290 mg) を製造例 10 の方法で鉄還元し表記化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 4.05(3H, s), 5.19(2H, s), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.66(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 8.51(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 507

N-(4-[(7-カルバモイル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (43 mg) をジメチルスルホキサイド 1.5 ml に 80 °C で溶解し、ここに 5N NaOH 水溶液を加えて2時間加熱攪拌した。反応液を 1N HCl で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 4.00(3H, s), 6.58(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.06-7.14(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.55-7.67(3H, m), 7.70(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.22(1H, s), 8.56(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 508

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (50 mg) より実施例 480 の方法で表記化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 4.01(3H, s), 4.21-4.26(2H, m), 6.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.08-7.15(2H, m), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.50(2H, m), 7.61(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 8.08(1H, s), 8.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.85(1H, brs), 8.95(1H, brs)

実施例 509

N-(4-[(7-アセチルアミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェ

ニル) - N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

N - (4 - [(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) - N' - (4-フルオロフェニル) ウレア トリフルオロアセテート (30 mg) を実施例 481 に記載の方法で表記化合物 (5 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.94(3H, s), 3.96(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.74(1H, s), 8.39-8.45(1H, m), 8.50(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, brs), 8.88(1H, brs)

実施例 5104 - {4 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} フロ [2. 3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

10

4 - (4-アミノフェノキシ) フロ [2. 3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (28 mg) にトルエン (1 ml)、アセトニトリル (0.5 ml、) イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.02 ml) を加え、30 分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.87(3H, s), 6.75(1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.21-7.25(2H, m), 7.40(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.35(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発物質は以下の 5 工程で合成した。

製造例 510-1

20

5 - [(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ- [1. 3] ジオキサ-5-イリデンメチル) アミノ] フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

ランカスター社製のメチル 5-アミノ-2-フロエイト (4 g) をオルトギ酸トリエチル (20 ml) とイソプロピルアルコール (20 ml) の混合溶液に加え、さらにメルドラム酸 (4.5 g) を加えて 100 °C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをイソプロピルアルコールで洗浄して表記化合物 (7.8 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.75(6H, s), 3.89(3H, s), 6.04-6.09(1H, m), 7.08-7.12(1H, m), 8.56-8.64(1H, m), 11.4-11.6(1H, m)

製造例 510-24-オキソ-4, 7-ジヒドロフロ [2. 3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

30

5 - [(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ- [1. 3] ジオキサ-5-イリデンメチル) アミノ] フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (4.0 g) をダウサーム A (Dowtherm A) (30 ml) に加えて、200 °C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 (2.0 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 3.86(3H, s), 6.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.71(1H, s), 8.18(1H, d, J=5.6Hz), 11.85(1H, brs)

製造例 510-224-クロロフロ [2. 3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

40

4-オキソ-4, 7-ジヒドロフロ [2. 3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (2.0 g) に塩化チオニル (8.0 ml) とジメチルホルムアミド (0.08 ml) を加え、一時間加熱環留した。放冷の後、減圧下濃縮し析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄して表記化合物 (2.1 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.92(3H, s), 7.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.86(1H, s), 8.49(1H, d, J=5.2Hz)

製造例 510-34 - (4-ニトロフェノキシ) - フロ [2. 3-b] ピリジン-2-カーボキシリック

50

アシッド メチル エステル

4-クロロフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル (1.0 g) に N-メチルピロリドン (4.0 ml) とジイソプロピルエチルアミン (1.3 ml)、パラニトロフェノール (822 mg) とを加えて 140 °C で 5 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これをテトラヒドロフランで再結晶し表記化合物 (70 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.87(3H, s), 7.04(1H, d, J=5.6Hz), 7.48-7.53(2H, m), 7.59(1H, s), 8.32-8.37(2H, m), 8.47(1H, d, J=5.6Hz)

製造例 5 1 0-4

10

4-(4-アミノフェノキシ)-フロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシリック
アシッド メチル エステル

の合成

4-(4-ニトロフェノキシ)-フロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル (70 mg) を製造例 10 の方法で鉄還元し表記化合物 (55 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.86(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.64(2H, d, J=8.4Hz), 6.72(1H, d, J=6.0Hz), 6.93(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, s), 8.31(1H, d, J=6.0Hz)

実施例 5 1 1N-(4-フルオロフェノキシ)-N'-[4-(2-ヒドロキシメチル-フロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

20

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-フロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル (13 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、ここに水素化ホウ素リチウム (10 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。少量のアセトンを加えた後に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (10 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 5.52(1H, t, J=6.0Hz), 6.38(1H, s), 6.69(1H, d, J=5.6Hz), 7.07-7.19(4H, m), 7.43-7.49(2H, m), 7.51-7.57(2H, m), 8.11(1H, d, J=5.4Hz), 8.11(1H, brs), 8.81(1H, br s)

30

実施例 5 1 2N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (40 mg) にトルエン (1 ml)、アセトニトリル (0.5 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.03 ml) を加え、30 分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (42 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 7.08-7.15(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.57(7H, m), 7.65(1H, s), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.50(1H, s), 8.74-8.81(2H, m)

出発原料は以下の 4 工程で合成した。

40

製造例 5 1 2-16-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

J. Heterocyclic Chem., 35, 1313 (1988) に記載の方法で合成した 2-アミノ-5-フェニル-3-フロニトリル (1.8 g) にホルムアミド (10 ml) と無水酢酸 2 滴を加えて、200 °C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し表記化合物 (1.3 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 7.30(1H, s), 7.35-7.41(1H, m), 7.46-7.53(2H, m), 7.74-7.79(2H, m), 8.16(1H, m)

製造例 5 1 2-24-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン

50

6-フェニールーフロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(211mg)にジブ
ロモメタン(1.2ml)と亜硝酸イソアミル(1.2ml)を加えて、80℃で30分
間加熱攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水
、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。ここに
ジメチルホルムアミド(10ml)とパラニトロベンゼン(222mg)と炭酸カリウム
(414mg)を加えて、80℃で1時間加熱攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸
エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し
溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物(150mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) 7.43-7.67(5\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{s}), 7.98-8.03(2\text{H}, \text{m}), 8.34-8.39(2\text{H}, \text{m}), 8.56(1\text{H}, \text{s})$

10

製造例 5 1 2 - 3

4-(6-フェニールーフロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミ
ン

4-(4-ニトロフェノキシ-6-フェニールーフロ[2,3-d]ピリミジン(150
mg)を製造例6の方法で鉄還元し表記化合物(50mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) 5.10(2\text{H}, \text{brs}), 6.59-6.63(2\text{H}, \text{m}), 6.91-6.96(2\text{H}, \text{m}), 7.42-7.56(4\text{H}, \text{m}), 7.91-7.95(2\text{H}, \text{m}), 8.47(1\text{H}, \text{s})$

実施例 5 1 3

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン 20
(400mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、ここに1.5規定水酸化リチウ
ム水溶液(2.5ml)を加えて、室温で3時間攪拌した。この反応溶液を1規定塩酸水溶液
でpH4とし、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表記化合物(280mg)
を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) 3.94(3\text{H}, \text{s}), 6.37(1\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz}), 6.43-6.47(1\text{H}, \text{m}), 6.95-7.01(1\text{H}, \text{m}), 7.40-7.55(4\text{H}, \text{m}), 8.55-8.61(2\text{H}, \text{m}), 11.3(1\text{H}, \text{brs})$

中間体を以下のように合成した。

製造例 5 1 3 - 1

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン
メチル 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシレート(WO005040 30
5, P. 34, 8.5g, 33.77mmol)、5-ヒドロキシインドール(7g)、
ジイソプロピルエチルアミン(8.9ml)、N-メチルピロリドン(8.9ml)を混合
し、130℃で5時間、ついで150℃で8時間加熱攪拌した。放冷後の溶液をシリカゲ
ルに吸着させ、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル系)で生成した。得られた黄色
油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。こ
れを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶(3.506g
, 10.06mmol, 29.80%)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 3.86(3\text{H}, \text{s}), 3.97(3\text{H}, \text{s}), 6.38(1\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz}), 6.46(1\text{H}, \text{s}), 6.98(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.44-7.52(4\text{H}, \text{m}), 8.60-8.65(2\text{H}, \text{m}), 11.29(1\text{H}, \text{s})$ 40

実施例 5 1 4

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イル
オキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン(100
mg)をジメチルホルムアミド(4.0ml)に溶解し、メトキシエチルアミン(0.0
4ml)、トリエチルアミン(0.08ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシト
リス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(198mg)とを加
えて室温で5時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和
食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エ 50

チルで再結晶し表記化合物 (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.29(3H, s), 3.46-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.41-7.54(4H, m), 8.42-8.45(1H, m), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.68(1H, s), 11.3(1H, brs).

実施例 5 1 5

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-(1-エチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)キノリン

60%水素化ナトリウム (10 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に加え、室温で攪拌し、ここに 6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン (10 mg) を加え、さらに 15 分間攪拌した。ここにエチルカルバミン酸 フェニルエステル (43 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (27 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.29(5H, m), 3.47-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.20-8.50(3H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.67(1H, s)

実施例 5 1 6

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 5 と同様の手順で 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用い表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.24(3H, s), 3.45-3.67(6H, m), 4.02(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.16-7.21(1H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.42-8.53(2H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s)

実施例 5 1 7

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.53-3.71(2H, m), 4.02(3H, s), 4.48-4.63(2H, m), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.48-7.53(2H, m), 8.57-8.63(2H, m), 8.66(1H, s), 11.6(1H, brs)

実施例 5 1 8

6-(2-フルオロエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-(1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.32(2H, m), 3.56-3.68(2H, m), 4.02(3H, s), 4.47-4.65(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.22-8.27(1H, m), 8.34(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.57-8.66(3H, m).

実施例 5 1 9

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.38(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.44-6.48(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.40-7.54(4H, m), 8.49(1H, s), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.29(1H, brs), 11.45(1H, brs)

実施例 5 2 0

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 1.16(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.30(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.21-8.26(1H, m), 8.35(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.45(1H, brs)

実施例 5 2 1

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-シクロプロピルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンよりシクロプロピルカルバミン酸 フェニルエステルを用い、実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 0.58-0.65(2H, m), 0.70-0.77(2H, m), 2.73-2.82(1H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.89(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.28-8.36(2H, m), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.44(1H, brs)

実施例 5 2 2

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-アミノピリジンを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 4.08(3H, s), 6.39-6.48(2H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.43-7.60(4H, m), 7.83-7.89(1H, m), 8.25-8.38(2H, m), 8.60-8.80(2H, m), 10.70(1H, brs), 11.30(1H, brs)

実施例 5 2 3

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.27-3.30(2H, m), 4.10(3H, s), 6.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.21(2H, m), 7.53(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.83-7.89(1H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.22-8.38(4H, m), 8.65(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 10.70(1H, brs)

実施例 5 2 4

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 5 と同様にして 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 3.50-3.68(2H, m), 3.84(3H, s), 3.97(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.17-7.22(1H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.46-8.53(1H, m), 8.58-8.64(2H, m)

実施例 5 2 5

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 3 と同様の手順で 2-フェニルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 3.50-3.70(2H, m), 3.94(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.72(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.18-7.22(1H, m), 7.42-7.55(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.35(1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.46-8.52(1H, m), 8.54-8.64(2H, m)

実施例 5 2 6

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) インドール-5-イルオキシ] キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) インドール-5-イルオキシ] キノリンより実施例 5 1 4 と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 3.53-3.66(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.73(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.35(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.46-8.53(2H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2$ Hz), 11.5(1H, brs) 10

実施例 5 2 7

6-イソプロトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) インドール-5-イルオキシ] キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル) インドール-5-イルオキシ] キノリンより実施例 5 1 4 と同様の手順で*o*-イソプロチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 0.93(6H, d), 1.90-2.00(1H, m), 3.52-3.67(2H, m), 3.70(2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.97(3H, s), 4.50-4.69(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.73(1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.35(1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.41(1H, s), 8.45-8.55(1H, m), 8.61(1H, d, $J=5.6$ Hz), 11.84(1H, brs) 20

実施例 5 2 8

N-[2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ] フェニル]-N'-(2-チアゾリル) ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル) ウレアより実施例 4 9 5 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=10, 6.0$ Hz), 4.31(1H, dd, $J=10, 4.0$ Hz), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05(1H, brs) 30

実施例 5 2 9

N-[2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ] フェニル]-N'-(2-チアゾリル) ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル) ウレアより実施例 4 9 6 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 1.30-1.55(6H, m), 2.32-2.55(6H, m), 3.97-4.16(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=10, 6$ Hz), 4.30(1H, dd, $J=10, 4.0$ Hz), 4.44(1H, brs), 6.62(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.11-7.21(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m) 40

実施例 5 3 0

N-[2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ] フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシ]-4-キノリル) オキシ] フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 4 9 2 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.63-1.75(4H, m), 2.45-2.60(50

6H, m), 2.65-2.77(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6 Hz), 5.04(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例 530-1

[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R) - (オキシラン-2-イル) メトキシ-4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミックアシド フェニルエステル
4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R) -オキシラン-2-イル] メトキシキノリン-6-カーボニトリルより製造例 141-1に記載の方法で合成した。

10

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.90-3.01(2H, m), 3.44-3.55(1H, m), 4.21-4.28(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.30(4H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.48-7.53(1H, m), 8.27(1H, brs), 8.65-8.73(2H, m)

製造例 530-2

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R) - (オキシラン-2-イル) メトキシ]-4-キノリル) オキシ) フェニル)-N'-シクロプロピルウレア
シクロプロピルアミン (0.04 ml) をジメチルスルホキサイド (3 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R) -オキシラン-2-イル) メトキシ]-4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (212 mg) を溶解し10分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (150 mg) を得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.78-2.79(2H, m), 3.45-3.50(1H, m), 4.20(1H, dd, J=12, 6.0Hz), 4.73(1H, dd, J=12, 2.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

実施例 531

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R) -2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R) - (オキシラン-2-イル) メトキシ]-4-キノリル) オキシ) フェニル-N'-シクロプロピルウレアより実施例 496に記載の方法で表記化合物を得た。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.33-1.54(6H, m), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.95(1H, d, J=4.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.83-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

実施例 532

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-(2-チアゾリル) ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニルアミンより実施例 495に記載の方法で表記化合物を得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30-1.53(6H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.30-2.50(6H, m), 4.28-4.35(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.6Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.72-8.77(2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 532-1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (

50

200mg) にジメチルホルムアミド (4ml)、1-(3-クロロプロピルピペリジン) 塩酸塩 (268mg)、炭酸カリウム (374mg) を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表記化合物 (80mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.38-1.64(6H,m), 2.07-2.18(2H,m), 2.37-2.48(6H,m), 3.79(2H,brs), 4.24-4.34(2H,m), 6.47(1H,d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.77-6.92(3H,m), 7.46(1H,s), 8.63-8.67(2H,m)

実施例 533

N-[2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア 10

2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニルアミンより実施例 495 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 1.65-1.72(4H,m), 1.94-2.02(2H,m), 2.40-2.50(4H,m), 2.56-2.62(2H,m), 4.30-4.36(2H,m), 6.63(1H,d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13-7.20(2H,m), 7.37-7.47(2H,m), 7.60(1H,s), 8.20-8.27(1H,m), 8.72-8.76(2H,m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 533-1

2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニルアミン 20

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (300mg) にジメチルホルムアミド (4ml)、1-(3-クロロプロピルピロリジン) 塩酸塩 (376mg)、炭酸カリウム (553mg) を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表記化合物 (200mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 1.62-1.72(4H,m), 1.93-2.03(2H,m), 2.40-2.49(4H,m), 2.55-2.61(2H,m), 4.28-4.35(2H,m), 5.22-5.25(2H,m), 6.51(1H,d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.82-6.90(2H,m), 7.06-7.12(1H,m), 7.56(1H,s), 8.68-8.72(2H,m) 30

実施例 534

N-(2-クロロ-5-(6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン (44.5mg, 0.109mmol) とフェニル イソシアネートから実施例 11 と同様な手法により、表記化合物 (19.8mg, 0.038mmol, 34.5%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.69(4H,m), 2.59(4H,m), 2.91(2H,t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.38(2H,t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.66(1H,d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.97-7.01(2H,m), 7.24-7.28(2H,m), 7.41(2H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.60-7.63(2H,m), 8.20(1H,m), 8.51(1H,s), 8.74-8.76(2H,m), 9.53(1H,d, $J=4.4\text{Hz}$). 40

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 534-1

7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノキノリン

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-シアノキノリン (5.462g, 18.53mmol) と 4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例 11 と同様な手法により、表記化合物 (4.794g, 11.10mmol, 59.9%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 5.74(2H,s), 6.57(1H,d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.34-7.55(6H,m), 7.58(1H,s), 7.70(1H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76(1H,d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.64(1H,s), 8.76(1H,d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 534-2

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン
7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノキノ
リン (1.00g, 2.32mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (743mg, 2.17mmol, 93.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.73(1H, d, J=5.2Hz), 7.45(1H, s), 7.69(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.14(1H, d, J=2.8Hz), 8.67(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 11.71(1H, br).

製造例 5 3 4-3

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン
4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (743mg, 2.17mmol) から製造例 6 と同様な手法により、表記化合物 (464mg, 1.49mmol, 68.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.62-5.65(2H, m), 6.43(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.63(1H, d, J=2.8Hz), 7.30(1H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, s), 8.62(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 5 3 4-4

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン
4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (200mg, 0.642mmol) と 1-(2-クロロエチル)ピロリジン ヒドロクロリドから実施例 7 と同様な手法により、表記化合物 (143mg, 0.350mmol, 54.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.84(4H, m), 2.74(4H, m), 3.08(2H, t, J=5.6Hz), 4.20-4.24(2H, m), 4.37(2H, t, J=5.6Hz), 6.50(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.59(1H, d, J=2.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, s), 8.64(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 3 5

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(1, 3-チアゾール-2-イル)ウレア
4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン (46.6mg, 0.114mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから実施例 1 3 1 と同様な手法により、表記化合物 (5.7mg, 0.011mol, 9.35%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.69(4H, m), 2.61(4H, m), 2.93(2H, m), 4.39(2H, m), 6.65(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.13-7.14(2H, m), 7.38-7.40(2H, m), 7.63(1H, s), 7.66(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, d, J=3.2Hz), 8.75(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s).

実施例 5 3 6

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア
4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン (47.9mg, 0.117mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.019ml, 0.234mmol)、フェニル クロロフォルメート (0.030ml, 0.234mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.1ml) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取り、通風乾燥することにより表記化合物 (12.6mg, 0.026mmol, 21.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39(2H, m), 0.63(2H, m), 1.70(4H, m), 2.49-2.53(1H, m), 2.60(4H, m), 2.91(2H, m), 4.40(2H, m), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 6.93(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.33(1H, d, J=2.8Hz), 7.57(1H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, s), 8.09(1H, s), 8.19(1H, d, J=2.8Hz), 8.75-8.77(2H, m).

実施例 5 3 7

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピル
ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート (107mg, 0.191mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (20.7mg, 0.040mmol, 20.7%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40(2H, m), 0.65(2H, m), 1.69(4H, m), 2.49-2.68(6H, m), 2.72(1H, m), 4.03(1H, m), 4.23(1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.33(1H, dd, J=4.4, 10.4Hz), 5.03(1H, m), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 6.94(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.33(1H, m), 7.56-7.93(2H, m), 8.10(1H, s), 8.20(1H, d, J=2.8Hz), 8.71-8.77(2H, m). 10

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 537-1

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (264mg, 0.847mmol) と (2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (201mg, 0.547mmol, 64.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.93(1H, dd, J=2.4, 4.8Hz), 2.98(1H, dd, J=4.0, 4.8Hz), 3.50(1H, m), 4.21-4.24(3H, m), 4.50(1H, dd, J=3.2, 11.2Hz), 6.50(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 6.59(1H, d, J=2.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, s), 8.67(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz). 20

製造例 537-2

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R) オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (201mg, 0.547mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解させ、ピロリジン (0.456ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (235mg, 0.535mmol, 98.0%) を淡黄色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.82(4H, m), 2.59(2H, m), 2.65(1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 2.74(2H, m), 2.94(1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 4.19-4.27(5H, m), 6.50(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.55(1H, d, J=5.2Hz), 6.59(1H, d, J=2.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 8.65(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 537-3

フェニル N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン (235mg, 0.535mmol) から製造例 17 と同様な手法により、表記化合物 (107mg, 0.191mmol, 35.7%) を白色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.20(4H, m), 3.39-3.48(5H, m), 4.11(1H, m), 4.25(1H, m), 4.44(1H, dd, J=4.8, 9.2Hz), 4.67(1H, m), 6.50(1H, m), 6.57-6.6(2H, m), 6.91(1H, m), 7.17-7.49(6H, m), 8.17(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, d, J=5.6Hz).

実施例 538

N-6-メチル-4-(4-クロロ-3-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様な手法により、N6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (72mg, 0.2mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (77.6mg, 0.157mmol, 77.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.82(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.01(3H, s), 6.62(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.10(2H, m), 7.40(2H, m), 7.51(1H, s), 7.60(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.47(1H, s), 8.54(1H, s), 8.68(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.56(1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 538-1

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.517g, 10.0mmol) と 4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例 11 と同様な手法により、表記化合物 (2.114g, 5.44mmol, 54.4%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.97(3H, s), 4.06(3H, s), 6.54(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.66(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.70(1H, s), 8.73(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

製造例 538-2

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.00g, 2.57mmol) にメタノール (30ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、60℃にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物 (897mg, 2.39mmol, 93.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(3H, s), 6.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.70(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.49(1H, s), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 13.13(1H, br).

製造例 538-3

N6-メチル-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (897mg, 2.39mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (2.0ml), トリエチルアミン (1.0ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (1.27g, 2.87mmol) を順次室温にて加えた後、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (928mg, 定量的) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.82(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.01(3H, s), 6.77(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 7.68(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.53(1H, s), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 538-4

N6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N6-メチル-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (928mg, 2.39mmol) から製造例 6 と同様な手法により、表記化合物 (614mg, 1.72mmol, 71.7%) を淡灰色結晶として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.08(3H, d, J=5.2Hz), 4.12(3H, s), 4.17-4.21(2H, m), 6.49-6.54(2H, m), 6.59(1H, d, J=2.8Hz), 7.30(1H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, s), 7.86(1H, br), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 9.23(1H, s).

実施例 5 3 9

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.4mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物 (170.4mg, 0.352mmol, 88.0%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82(3H, d, J=4.8Hz), 4.01(3H, s), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.03(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.13(1H, d, J=3.6Hz), 7.39(1H, d, J=3.6Hz), 7.52(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, d, J=2.8Hz), 8.35(1H, d, J=4.8Hz), 8.55(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 11.30(1H, br).

実施例 5 4 0

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (179mg, 0.50mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.061ml, 0.75mmol)、フェニル クロロフォルメート (0.094ml, 0.75mmol) を室温にて滴下し、1 時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.2ml) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取り、通風乾燥することにより表記化合物 (163.9mg, 0.372mmol, 74.3%) を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39(2H, m), 0.62(2H, m), 2.49-2.53(1H, m), 2.83(3H, d, J=4.8Hz), 4.02(3H, s), 6.60(1H, d, J=5.2Hz), 6.90(1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.32(1H, d, J=2.8Hz), 7.52-7.56(2H, m), 8.07(1H, s), 8.16(1H, d, J=3.2Hz), 8.37(1H, d, J=4.8Hz), 8.54(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 1

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

30

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (108mg, 0.30mmol) から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (71.9mg, 0.173mmol, 57.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.60(3H, d, J=4.4Hz), 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 4.00(3H, s), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.87(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.14(1H, t, J=7.6Hz), 7.50-7.54(2H, m), 8.13(1H, d, J=2.8Hz), 8.19(1H, s), 8.35(1H, d, J=4.4Hz), 8.53(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 2

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

40

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (107mg, 0.30mmol) から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (90.6mg, 0.211mmol, 70.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02(3H, t, J=7.2Hz), 2.81(3H, t, J=4.4Hz), 3.06(2H, m), 4.00(3H, s), 6.58(1H, d, J=5.2Hz), 6.87(1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.13(1H, m), 7.50-7.54(2H, m), 8.14-8.15(2H, m), 8.35(1H, d, J=4.4Hz), 8.53(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 3

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)オキシラン-2-イルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)-2-クロロフェニル

50

)-N'-シクロプロピルウレア (873mg, 2.21mmol) と (2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (663mg, 1.47mmol, 66.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 2.83(1H, m), 2.93(1H, m), 3.48(1H, m), 4.18(1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 4.72(1H, m), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.27(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.65(1H, s), 8.00(1H, s), 8.29(1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.75(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s).

実施例 5 4 4

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロ
プロピルウレア

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R) オキシラン-2-イルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア (113mg, 0.25mmol) に対してテトラヒドロフラン (2.5ml)、ピペリジン (0.25ml) を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.7mg, 0.108mmol, 43.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.35(2H, m), 1.48(4H, m), 2.34-2.51(6H, m), 2.56(1H, m), 4.02(1H, m), 4.19(1H, dd, J=6.0, 10.4Hz), 4.29(1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.93(1H, d, J=4.0Hz), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.62(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 8.71-8.73(2H, m)

実施例 5 4 5

N 6-メチル-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)
フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 5 3 と同様な手法により、4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (115mg, 0.25mmol) と 40% メチルアミン-メタノール溶液から表記化合物 (89.4mg, 0.188mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.83(3H, d, J=4.8Hz), 3.28(3H, s), 4.01(3H, s), 6.65(1H, d, J=5.2Hz), 7.08(2H, m), 7.32(2H, m), 7.42-7.48(4H, m), 7.51(1H, s), 8.23(1H, s), 8.35(1H, d, J=4.8Hz), 8.60(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 6

N 6-エチル-4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)
フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (115mg, 0.25mmol) と 2.0 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (87.0mg, 0.178mmol, 71.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13(3H, t, J=7.2Hz), 3.28(3H, s), 3.28-3.36(2H, m), 4.01(3H, s), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.06(2H, m), 7.31(2H, m), 7.42-7.48(4H, m), 7.51(1H, s), 8.23(1H, s), 8.39(1H, t, J=5.2Hz), 8.55(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 7

N 6-(2-(1-ピロリジノ)エチル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 1-(2-アミノエチル)ピロリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (42.9

10

20

30

40

50

mg, 0.082mmol, 81.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.70(4H, m), 2.48-2.61(7H, m), 3.43(2H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, s), 7.22(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.51(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, m), 8.64(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 8

N 6 - (2 - (1 - ピペリジノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 1 - (2 - アミノエチル) ピペリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (44.6 mg, 0.083mmol, 82.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.39(2H, m), 1.51(4H, m), 2.39(4H, m), 2.43-2.49(2H, m), 2.56(1H, m), 3.39(2H, m), 4.05(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, s), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H, m), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s).

実施例 5 4 9

N 6 - (2 - プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド 20

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2 - プロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (1.52mg, 0.032mmol, 32.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.17(6H, d, J=6.8Hz), 2.56(1H, m), 3.99(3H, s), 4.08(1H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, s), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.97(1H, s), 8.15(1H, d, J=8.0Hz), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 0

N 6 - シクロペンチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド 30

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とシクロペンチルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (34.3mg, 0.069mmol, 69.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.53(4H, m), 1.67(2H, m), 1.89(2H, m), 2.56(1H, m), 4.00(3H, s), 4.23(1H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, s), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 7.97(1H, s), 8.23-8.27(2H, m), 8.41(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 1

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア 40

6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン (88.9mg, 0.440mmol) 及びフェニルイソシアネート (52.4mg, 0.440mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) 中、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (98.0mg, 0.305mmol, 69%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.66(1H, s), 6.81(2H, br s), 6.94-6.99(1H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.25-7.32(2H, m), 7.43-7.52(4H, m), 8.07(1H, s), 8.74(1H, s), 8.80(1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 1-1

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

2, 4-ジクロロピリミジン (2.98g, 20.0mmol)、4-ニトロフェノール (2.78g, 20.0mmol)、及び炭酸カリウム (4.15g, 30.0mmol) をジメチルホルムアミド (20ml) 中、室温にて15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 4) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (3.89g, 15.5mmol, 77%) を無色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 7.08(1H, d, J=0.6Hz), 7.32-7.37(2H, m), 8.32-8.37(2H, m), 8.60(1H, d, J=0.6Hz).

製造例 5 5 1-2

6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (1.04g, 4.00mmol) をアンモニア-エタノール溶液 (14%, 10ml) 中、オートクレープを用い、110℃にて15時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (306mg, 1.32mmol, 33%) を無色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 5.00(2H, br s), 6.03(1H, s), 7.25-7.32(2H, m), 8.26-8.33(3H, m).

製造例 5 5 1-3

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン

6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (306mg, 1.32mmol)、鉄粉 (369mg, 6.60mmol) 及び塩化アンモニウム (706mg, 13.2mmol) をエタノール (20ml) - 水 (5ml) の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて20分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を濃縮し、表記化合物 (266mg, 1.32mmol, 100%) を淡黄色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.05(2H, br s), 5.55(1H, s), 6.57-6.62(2H, m), 6.73(2H, br s), 6.77-6.82(2H, m), 8.04(1H, s).

実施例 5 5 2

N-(6-(4-(3-フェニルウレイド)フェノキシ)ピリミジン-4-イル)アセタミド

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (60.0mg, 0.187mmol) を無水酢酸 (1ml) - ピリジン (1ml) の混合溶媒中、60℃にて18時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、メタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0mg, 0.096mmol, 52%) を無色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11(3H, s), 6.94-7.00(1H, m), 7.10-7.15(2H, m), 7.25-7.31(2H, m), 7.44-7.54(5H, m), 8.49(1H, d, J=0.4Hz), 8.72(1H, s), 8.80(1H, s), 10.94(1H, s).

実施例 5 5 3

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (88.9mg, 0.440mmol) 及び4-フルオロフェニルイソシアネート (60.3mg, 0.440mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (100mg, 0.295mmol, 65%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.66(1H, d, J=0.6Hz), 6.81(2H, br s), 7.04-7.15(4H, m)

50

, 7.44-7.52(4H, m), 8.07(1H, d, J=0.6Hz), 8.84(1H, s), 8.85(1H, s).

実施例 5 5 4

N-(6-(4-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)フェノキシ)ピリミジン-4-イル)アセタミド

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニルウレア) (60.0mg, 0.176mmol) から、実施例 5 5 2 と同様の手法により、表記化合物 (56mg, 0.147mmol, 79%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11(3H, s), 7.09-7.16(4H, m), 7.44-7.54(5H, m), 8.49(1H, s), 8.80(1H, s), 8.83(1H, s), 10.94(1H, s).

実施例 5 5 5

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メタンスルホニルフェニル)ウレア

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (88.9mg, 0.440mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (128mg, 0.440mmol) をジメチルスルホキシド (2ml) 中、85℃にて18時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=30:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (75.0mg, 0.188mmol, 43%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20(3H, s), 5.67(1H, s), 6.82(2H, br s), 7.04-7.12(2H, m), 7.44-7.59(4H, m), 7.65-7.70(1H, m), 8.07(1H, s), 8.16-8.19(1H, m), 8.92(1H, br s), 9.19(1H, br s).

実施例 5 5 6

N-(6-(4-(3-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレイド)フェノキシ)ピリミジン-4-イル)アセタミド

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレア (50.0mg, 0.125mmol) から、実施例 5 5 2 と同様の手法により、表記化合物 (13mg, 0.029mmol, 24%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11(3H, s), 3.20(3H, s), 7.11-7.17(2H, m), 7.50-7.59(5H, m), 7.66-7.70(1H, m), 8.16-8.19(1H, m), 8.50(1H, s), 9.01(1H, br s), 9.28(1H, br s), 10.95(1H, s).

実施例 5 5 7

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (101mg, 0.500mmol) 及びフェニルイソシアネート (59.6mg, 0.500mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105mg, 0.327mmol, 65%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.07(1H, d, J=5.8Hz), 6.61(2H, br s), 6.94-6.99(1H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.25-7.31(2H, m), 7.43-7.51(4H, m), 8.08(1H, d, J=5.8Hz), 8.74(1H, br s), 8.79(1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 7-1

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (3.28g, 20.0mmol)、4-ニトロフェノール (2.78g, 20.0mmol)、及び炭酸カリウム (4.15g, 30.0mmol) をジメチルホルムアミド (20ml) 中、100℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (100ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (4.93g, 18.5mmol, 92%) を無色結晶として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.43(1H, s), 7.25(2H, br s), 7.46-7.52(2H, m), 8.28-8.34(2H, m).

製造例 5 5 7-2

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (1.60g, 1.32mmol) をメタノール (30ml) - テトラヒドロフラン (30ml) の混合溶媒に懸濁し、水酸化パラジウム炭素 (300mg) を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (910mg, 4.50mmol, 75%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.01(2H, br s), 5.93(1H, d, J=5.4Hz), 6.50-6.60(4H, m), 6.76-6.82(2H, m), 8.03(1H, d, J=5.4Hz).

実施例 5 5 8

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (101mg, 0.500mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (68.6mg, 0.500mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105mg, 0.309mmol, 62%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.06(1H, d, J=5.6Hz), 6.61(2H, br s), 7.05-7.15(4H, m), 7.44-7.52(4H, m), 8.08(1H, d, J=5.6Hz), 8.75-8.79(2H, m).

実施例 5 5 9

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (101mg, 0.500mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (146mg, 0.500mmol) から、実施例 5 5 5 と同様の手法により、表記化合物 (96mg, 0.240mmol, 48%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20(3H, s), 6.07(1H, d, J=5.8Hz), 6.61(2H, br s), 7.06-7.12(2H, m), 7.46-7.59(4H, m), 7.65-7.70(1H, m), 8.09(1H, d, J=5.8Hz), 8.16-8.19(1H, m), 8.89(1H, br s), 9.18(1H, br s).

実施例 5 6 0

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド (100mg) から実施例 1 1 と同様の手法により得られたフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメートとシクロプロピルアミンから表記化合物 (22mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39(2H, m), 0.63(2H, m), 2.49(1H, m), 3.30(3H, s), 3.79(2H, m), 4.39(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.79(1H, s), 7.06(1H, m), 7.31(1H, m), 7.54(1H, s), 7.79(1H, s), 7.83(1H, s), 8.18-8.22(2H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s).

実施例 5 6 1

1-[4-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル]-3-シクロプロピルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドアミド (2g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.73g) を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト (1.7g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (1.4g) を固体として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.59-0.64(2H, m), 2.23(3H, s), 2.50-2.56(1H, m), 5.42(2H, s), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.73-6.75(1H, m), 7.02(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08(1H, d, J=2.8Hz), 7.32-7.53(5H, m), 7.60(1H, s), 7.66(1H, s), 7.89(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 5 6 1 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - ベンジロキシキノリン - 6 - カルボニトリル

製造例 3 9 5 - 1 と同様にして 7 - ベンジロキシ - 4 - クロロキノリン - 6 - カルボニトリル (5 g) と 4 - アミノ - 3 - メチルフェノールから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07(3H, s), 4.94(2H, s), 5.43(2H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.69(1H, d, J=8.8Hz), 6.82(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=2.8Hz), 7.36(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.2Hz), 7.53(2H, d, J=7.2Hz), 7.66(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

実施例 5 6 2

1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして 1 - [4 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (0.8 g) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 (0.5 g) を固体として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.41(2H, m), 0.59-0.65(2H, m), 2.17(3H, s), 2.49-2.56(1H, m), 6.32(1H, d, J=5.2Hz), 6.74(1H, d, J=2.8Hz), 7.01(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.07(1H, d, J=2.4Hz), 7.30(1H, s), 7.59(1H, s), 7.90(1H, d, J=8.8Hz), 8.56(1H, d, J=5.2Hz), 8.57(1H, s).

実施例 5 6 3

1 - [4 - (6 - シアノ - (2R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 2 8 4 - 1 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (500 mg) から表記化合物 (312 mg) を固体として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.42(2H, m), 0.59-0.65(2H, m), 2.18(3H, s), 2.49-2.56(1H, m), 2.78-2.81(1H, m), 2.89(1H, t, J=4.8Hz), 3.42-3.47(1H, m), 4.14(1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.68(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.74(1H, d, J=2.4Hz), 7.03(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.4Hz), 7.09(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, s), 7.61(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s).

実施例 5 6 4

1 - {4 - [6 - シアノ - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル} - 3 - シクロプロピルウレア

40

実施例 2 8 4 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - (2R) - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (55 mg) とピロリジンから表記化合物 (11 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.58-0.65(2H, m), 2.26(3H, s), 1.62-1.69(4H, m), 2.44-2.56(6H, m), 2.68(1H, dd, J=6.4Hz, J=12Hz), 3.96-4.03(1H, m), 4.18(1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.28(1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.00(1H, d, J=5.2Hz), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=2.4Hz), 7.03(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, s), 7.60(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 5 6 5

50

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル
プロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル -
ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメト
キシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (1
0 0 m g) とピペリジンから表記化合物 (8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.59-0.66(2H, m), 1.31-1.38(2H, m),
1.43-1.53(4H, m), 2.20(3H, s), 2.33-2.58(7H, m), 3.99-4.06(1H, m), 4.19(1H, dd, J=5.6Hz, J=
10.4Hz), 4.29(1H, dd, J=3.2Hz, J=10.4Hz), 4.94(1H, br), 6.49(1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.79(1H
, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.09-7.13(1H, m), 7.60(1H, s), 7.62(1H, s), 7.93(1H, d, J=9.2Hz), 8.7
0(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 5 6 6

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ジエチルアミノ - (2 R) - 2 - ヒドロキシプロ
ポキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル -
ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメト
キシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (5
5 m g) とジエチルアミンから表記化合物 (2 1 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.59-0.65(2H, m), 0.91-1.00(6H, m),
2.18(3H, s), 2.43-2.69(7H, m), 3.91-4.00(1H, m), 4.17-4.22(1H, m), 4.26-4.31(1H, m), 6.48(
1H, d, J=5.2Hz), 6.76(1H, d, J=2.8Hz), 7.03(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.4Hz),
7.58(1H, s), 7.60(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 5 6 7

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 -
イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ
) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (6 0 m g) と 1 - (3 - クロ
プロピル) ピロリジンから表記化合物 (2 3 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.59-0.65(2H, m), 1.62-1.69(4H, m),
1.93-2.01(2H, m), 2.18(3H, s), 2.39-2.45(4H, m), 2.49-2.55(1H, m), 2.57(2H, t, J=7.2Hz), 4.
30(2H, t, J=6.4Hz), 6.48(1H, d, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=2.8Hz), 7.03(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8H
z), 7.08(1H, d, J=2.8Hz), 7.55(1H, s), 7.60(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz
) , 8.71(1H, s).

実施例 5 6 8

N - フェニル - N' - (4 - (6 - フェニルアミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニ
ル) ウレア

N - (6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニルアミン (55.6mg, 0
.200mmol) 及びフェニルイソシアネート (26.1mg, 0.220mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) 中、室温にて12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した
。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘ
キサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.0mg, 0.174mmol, 87%) を無色
結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.06(1H, d, J=1.6Hz), 6.95-7.02(2H, m), 7.11-7.16(2H,
m), 7.25-7.34(4H, m), 7.44-7.50(2H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.58-7.63(2H, m), 8.35(1H, d, J=1
.6Hz), 8.71(1H, s), 8.79(1H, s), 9.54(1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 6 8 - 1

N - (6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル) フェニルアミン

4 - クロロ - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン (508mg, 2.00mmol) 及びアニリン 50

(559mg, 6.00mmol) を 1-メチルピロリドン (5ml) 中、90℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (508mg, 1.65mmol, 82%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 6.34(1H, s), 7.03(1H, br s), 7.21-7.35(5H, m), 7.40-7.46(2H, m), 8.26-8.32(2H, m), 8.35(1H, s).

製造例 568-2

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミン

N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミン (508mg, 1.65mmol)、鉄粉 (461mg, 8.25mmol) 及び塩化アンモニウム (882mg, 16.5mmol) をエタノール (16ml) - 水 (4ml) の混合溶液に懸濁させ、80℃にて20分間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (387mg, 1.39mmol, 84%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.64(2H, br s), 6.17(1H, d, J=0.8Hz), 6.67-6.73(2H, m), 6.77(1H, br s), 6.89-6.95(2H, m), 7.14-7.20(1H, m), 7.26-7.32(2H, m), 7.35-7.41(2H, m), 8.37(1H, d, J=0.8Hz).

実施例 569

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-フェニルアミノピリミジン)-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミン (55.6mg, 0.200mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (63.8mg, 0.220mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) 中、85℃にて2時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (77.0mg, 0.162mmol, 81%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20(3H, s), 6.07(1H, s), 6.98-7.03(1H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.28-7.34(2H, m), 7.50-7.63(6H, m), 7.66-7.72(1H, m), 8.17-8.20(1H, m), 8.34(1H, s), 8.93(1H, br s), 9.19(1H, br s), 9.54(1H, s).

実施例 570

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン (194mg, 0.600mmol) 及びフェニルイソシアネート (78.6mg, 0.600mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) 中、室温にて18時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (250mg, 0.564mmol, 94%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44(3H, s), 6.03(1H, d, J=1.6Hz), 6.95-7.00(1H, m), 7.10-7.15(2H, m), 7.22-7.32(4H, m), 7.44-7.50(2H, m), 7.50-7.60(4H, m), 8.34(1H, d, J=1.6Hz), 8.73(1H, br s), 8.81(1H, br s), 9.56(1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 570-1

N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン

10

20

30

40

50

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(2.33g, 9.25mmol)、4-(メチルチオ)アニリン(1.29g, 9.25mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.79g, 13.9mmol)を1-メチルピロリドン(10ml)中、80℃にて18時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン= 1: 3)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(620mg, 1.75mmol, 19%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.51(3H, s), 6.28(1H, d, J=1.0Hz), 6.99(1H, br s), 7.23-7.34(6H, m), 8.26-8.32(2H, m), 8.34(1H, d, J=1.0Hz). 10

製造例 570-2

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン

N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン(620mg, 1.75mmol)、鉄粉(489mg, 8.75mmol)及び塩化アンモニウム(936mg, 17.5mmol)をエタノール(16ml)-水(4ml)の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて1時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(392mg, 1.21mmol, 69%)を無色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.49(3H, s), 3.65(2H, br s), 6.10(1H, d, J=1.0Hz), 6.66-6.72(2H, m), 6.76(1H, br s), 6.88-6.94(2H, m), 7.21-7.30(4H, m), 8.35(1H, d, J=1.0Hz).

実施例 571

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン(194mg, 0.600mmol)及び(3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル(192mg, 0.660mmol)をジメチルスルホキシド(2ml)中、85℃にて18時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(297mg, 0.569mmol, 95%)を無色結晶として得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44(3H, s), 3.20(3H, s), 6.04(1H, d, J=0.8Hz), 7.12-7.17(2H, m), 7.22-7.27(2H, m), 7.50-7.63(6H, m), 7.67-7.71(1H, m), 8.17-8.20(1H, m), 8.34(1H, d, J=0.8Hz), 8.92(1H, s), 9.17(1H, s), 9.56(1H, s).

実施例 572

N-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア(180mg, 0.406mmol)及び3-クロロ過安息香酸(200mg, 0.812mmol)をジクロロメタン(6ml)中、室温にて12時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン= 3: 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄 50

後、通風乾燥することにより、表記化合物 (137mg, 0.288mmol, 71%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.16(3H, s), 6.18(1H, s), 6.97-7.02(1H, m), 7.13-7.19(2H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.53-7.59(2H, m), 7.81-7.87(2H, m), 7.89-7.94(2H, m), 8.47(1H, s), 8.72(1H, s), 8.81(1H, s), 10.06(1H, s).

実施例 5 7 3

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア (230mg, 0.441mmol) から、実施例 5 7 2 と同様の手法により、表記化合物 (157mg, 0.284mmol, 64%) を無色結晶として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.16(3H, s), 3.20(3H, s), 6.19(1H, d, J=1.0Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.50-7.60(4H, m), 7.66-7.70(1H, m), 7.82-7.88(2H, m), 7.88-7.94(2H, m), 8.17-8.20(1H, m), 8.47(1H, d, J=1.0Hz), 8.95(1H, s), 9.19(1H, s), 10.06(1H, s).

実施例 5 7 4

N-(4-(6-(4-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0mg, 0.200mmol) 及び 4-フルオロアニリン (111mg, 1.00mmol) を 1-メチルピロリドン (1ml) 中、130℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (33.0mg, 0.079mmol, 40%) を無色結晶として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 6.00(1H, d, J=0.8Hz), 6.95-7.00(1H, m), 7.10-7.19(4H, m), 7.26-7.32(2H, m), 7.44-7.50(2H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.57-7.63(2H, m), 8.33(1H, d, J=0.8Hz), 8.68(1H, s), 8.76(1H, s), 9.56(1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 7 4-1

4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.52g, 10.0mmol)、鉄粉 (2.79g, 50.0mmol) 及び塩化アンモニウム (5.35g, 100mmol) をエタノール (100ml) - 水 (25ml) の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて1時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、エタノール-酢酸エチルの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 2: 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.74g, 7.85mmol, 79%) を無色結晶として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.71(2H, br s), 6.70-6.75(2H, m), 6.84(1H, s), 6.90-6.95(2H, m), 8.60(1H, s). 40

製造例 5 7 4-2

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (663mg, 3.00mmol) 及びフェニルイソシアネート (393mg, 3.30mmol) をジメチルホルムアミド (5ml) 中、室温にて18時間撹拌した。反応液を水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、エタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (988mg, 2.91mmol, 97%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 6.94-7.00(1H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.25-7.32(2H, m), 50

7.33(1H,d,J=0.8Hz),7.43-7.49(2H,m),7.50-7.56(2H,m),8.65(1H,d,J=0.8Hz),8.70(1H,s),8.78(1H,s).

実施例 5 7 5

N-(4-(6-(3-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0mg,0.200mmol) 及び 3-フルオロアニリン (111mg,1.00mmol) を 1-メチルピロリドン (1ml) 中、150℃にて90分間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (43.0mg,0.104mmol,52%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm):6.09(1H,s),6.77-6.83(1H,m),6.95-7.00(1H,m),7.11-7.17(2H,m),7.26-7.36(4H,m),7.45-7.50(2H,m),7.51-7.55(2H,m),7.71-7.77(1H,m),8.42(1H,s),8.69(1H,s),8.77(1H,s),9.76(1H,s).

実施例 5 7 6

N-(4-(6-(2-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0mg,0.200mmol) 及び 2-フルオロアニリン (111mg,1.00mmol) を 1-メチルピロリドン (1ml) 中、170℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=3:2) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (26.0mg,0.062mmol,31%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm):6.17(1H,d,J=0.8Hz),6.95-7.00(1H,m),7.10-7.19(4H,m),7.22-7.32(3H,m),7.45-7.50(2H,m),7.50-7.55(2H,m),7.86-7.93(1H,m),8.29(1H,d,J=0.8Hz),8.69(1H,s),8.76(1H,s),9.32(1H,s).

実施例 5 7 7

N-(4-(6-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0mg,0.200mmol) 及び 3,5-ジフルオロアニリン (129mg,1.00mmol) を 1-メチルピロリドン (1ml) 中、170℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (17.5mg,0.040mmol,20%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm):6.09(1H,s),6.77-6.85(1H,m),6.95-7.00(1H,m),7.13-7.19(2H,m),7.27-7.33(2H,m),7.38-7.50(4H,m),7.50-7.58(2H,m),8.46(1H,s),8.69(1H,s),8.78(1H,s),9.94(1H,s).

実施例 5 7 8

N-フェニル-N'-(4-(6-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア塩酸塩

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0mg,0.200mmol) 及び 3,4,5-トリメトキシアニリン (183mg,1.00mmol) を 1

ーメチルピロリドン (1ml) 中、150℃にて2時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、1N-塩酸を用い塩酸塩とした後、メタノールに懸濁させ、これを酢酸エチルで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (50.0mg, 0.095mmol, 48%) を淡緑色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.61(3H, s), 3.74(6H, s), 6.03(1H, s), 6.90(2H, s), 6.95-7.00(1H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.50-7.55(2H, m), 8.36(1H, s), 8.91(1H, s), 9.02(1H, s), 9.55(1H, s).

10

実施例 579

1-(4-(6-(N-メチル-N-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0mg, 0.200mmol) 及び N-メチルアニリン (107mg, 1.00mmol) を 1-メチルピロリドン (1ml) 中、130℃にて36時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (38mg, 0.092mmol, 46%) を無色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.42(3H, s), 5.75(1H, s), 6.95-7.03(3H, m), 7.25-7.38(5H, m), 7.41-7.50(6H, m), 8.27(1H, s), 8.64(1H, s), 8.68(1H, s).

実施例 580

N-(5-クロロ-2-チアゾリル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)ウレア

実施例 145 と同様の手法により、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2-アミノ-5-クロロチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 5-クロロ-2-チアゾリルカルバメートから表記化合物 (66.0mg, 0.128mmol, 64%) を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38(3H, s), 3.80(2H, m), 4.43(2H, m), 6.65(1H, d, J=5.2 Hz), 7.20(1H, m), 7.44(1H, s), 7.47(1H, m), 7.66(1H, s), 8.20(1H, m), 8.76(1H, d, J=5.2 Hz), 8.77(1H, s), 9.02(1H, s), 11.01(1H, s).

実施例 581

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)ウレア

実施例 145 と同様の手法により、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2-アミノ-4-シクロプロピルチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 4-シクロプロピル-2-チアゾリルカルバメートから表記化合物 (88.0mg, 0.169mmol, 85%) を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.75(2H, m), 0.84(2H, m), 1.95(1H, m), 3.38(3H, s), 3.80(2H, m), 4.44(2H, m), 6.64(1H, d, J=5.2 Hz), 6.72(1H, s), 7.19(1H, m), 7.46(1H, m), 7.66(1H, s), 8.25(1H, m), 8.76(1H, d, J=5.2 Hz), 8.77(1H, s), 10.84(1H, br s).

実施例 582

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 4

50

0%メチルアミン（メタノール溶液）から表記化合物（65.0mg,0.162mmol,50%）を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 4.03(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.0Hz), 6.88(1H, q, J=4.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.74(1H, s), 7.86(1H, s), 8.12(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.2Hz), 8.67(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.0Hz).

実施例 5 8 3

4-（3-クロロ-4-（エチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-（4-（6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル）オキシ-2-クロロフェニル）カルバメート（150mg,0.324mmol）と 2 M エチルアミン（テトラヒドロフラン溶液）から表記化合物（92.0mg,0.221mmol,68%）を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 3.14(2H, m), 4.03(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.99(1H, t, J=5.6Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 4

4-（3-クロロ-4-（1-プロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-（4-（6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル）オキシ-2-クロロフェニル）カルバメート（150mg,0.324mmol）とプロピルアミンから表記化合物（111mg,0.258mmol,80%）を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.47(2H, m), 3.08(2H, m), 4.03(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.03(1H, t, J=5.6Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.74(1H, s), 7.85(1H, s), 8.09(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 5

4-（3-クロロ-4-シアノメチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-（4-（6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル）オキシ-2-クロロフェニル）カルバメート（150mg,0.324mmol）と 2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから表記化合物（107mg,0.251mmol,77%）を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 4.22(2H, t, J=6.0Hz), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.28(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50(1H, t, J=6.0Hz), 7.53(1H, s), 7.54(1H, d, J=2.8Hz), 7.74(1H, s), 7.86(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, s), 8.66(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 6

4-（3-クロロ-4-（2-シアノエチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-（4-（6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル）オキシ-2-クロロフェニル）カルバメート（150mg,0.324mmol）と 3-アミノプロピオニトリルから表記化合物（109mg,0.248mmol,76%）を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.72(2H, t, J=6.4Hz), 3.41(2H, m), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.37(1H, t, J=6.0Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.74(1H, s), 7.86(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.31(1H, s), 8.66(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 9

4-（3-クロロ-4-（cis-2-フルオロシクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

50

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と cis-2-フルオロシクロプロピルアミン トシレートから表記化合物 (39.0mg, 0.088mmol, 27%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.82(1H, m), 1.11(1H, m), 2.68(1H, m), 4.04(3H, s), 4.78(1H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32(1H, d, J=3.6Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.74(1H, s), 7.86(1H, s), 8.25(1H, s), 8.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 590

4- (3-クロロ-4- (アミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 10

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (100mg, 0.22mmol) とアンモニア水 (2ml) から表記化合物 (61.0mg, 79%) を淡赤色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.01(3H, s), 6.41(2H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.21(1H, d, J=9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 7.73(1H, s), 7.84(1H, s), 8.15(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s).

実施例 591

N- (4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル) -N'-チアゾール-2-イルウレア 20

4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニルカルバミン酸フェニルエステル (208mg, 0.500mmol) 及び 2-アミノチアゾール (100mg, 1.00mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) 中、85℃にて 1 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=20: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (150mg, 0.355mmol, 71%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.02-4.05(6H, m), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.92(1H, d, J=3.6Hz), 7.16-7.22(2H, m), 7.40-7.44(2H, m), 7.56(1H, s), 7.61-7.67(2H, m), 8.48(1H, d, J=5.2Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 591-1

4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニルカルバミン酸フェニルエステル

WO 97/17329の方法により得られる 4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニルアミン (2.96g, 10.0mmol) 及びトリエチルアミン (1.21g, 12.0mmol) をジメチルホルムアミド (30ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.72g, 11.0mmol) を加えた後、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.50g, 6.00mmol, 60%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 4.05(3H, s), 4.06(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(1H, br s), 7.16-7.28(5H, m), 7.38-7.44(3H, m), 7.53-7.60(3H, m), 8.49(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 592

N-シクロプロピル-N'- (4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル) ウレア 50

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル(104mg,0.250mmol)及びシクロプロピルアミン(28.5mg,0.500mmol)をジメチルスルホキシド(1ml)中、室温にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:メタノール=15:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(76mg,0.200mmol,80%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ(ppm):0.70-0.75(2H,m),0.87-0.92(2H,m),2.60-2.66(1H,m),4.04-4.07(6H,m),4.93(1H,s),6.45(1H,d,J=5.2Hz),6.99(1H,s),7.12-7.18(2H,m),7.42(1H,s),7.50-7.56(2H,m),7.57(1H,s),8.48(1H,d,J=5.2Hz). 10

実施例 5 9 3

N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-チアゾール-2-イルウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル(109mg,0.250mmol)及び2-アミノチアゾール(50.0mg,0.500mmol)をジメチルスルホキシド(1ml)中、85℃にて2時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:メタノール=30:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(95.0mg,0.216mmol,86%)を無色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ(ppm):4.05(3H,s),4.06(3H,s),6.52(1H,d,J=5.2Hz),6.92(1H,d,J=3.6Hz),6.96-7.04(2H,m),7.36(1H,d,J=3.6Hz),7.40(1H,s),7.53(1H,s),8.30-8.36(1H,m),8.47(1H,d,J=5.2Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 9 3-1

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル 30

特開平11-158149の方法により得られる4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルアミン(3.55g,9.17mmol)及びピリジン(3.63g,45.8mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト(1.51g,9.64mmol)を加えた後、室温にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:ヘキサン=2:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(2.30g,5.29mmol,58%)を無色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ(ppm):4.05(3H,s),4.06(3H,s),6.52(1H,d,J=5.2Hz),7.00-7.05(2H,m),7.18-7.30(4H,m),7.40-7.46(3H,m),7.50(1H,s),8.21(1H,br s),8.53(1H,d,J=5.2Hz).

実施例 5 9 4

N-シクロプロピル-N'-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル(109mg,0.250mmol)及びシクロプロピルアミン(28.5mg,0.500mmol)をジメチルスルホキシド(1ml)中、室温にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫 50

酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝50：1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（73mg, 0.183mmol, 73%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 0.71-0.76(2H, m), 0.90-0.95(2H, m), 2.60-2.66(1H, m), 4.05(3H, s), 4.06(3H, s), 5.00(1H, s), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 6.95-7.02(2H, m), 7.23(1H, s), 7.43(1H, s), 7.52(1H, s), 8.25-8.32(1H, m), 8.51(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 9 5

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-（2-エトキシエトキシ）-6-キノリンカルボキサミド 10

実施例 7 と同様の手法により、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（206mg, 0.499mmol）と 2-エトキシエチルプロミドから表記化合物（96.0mg, 0.198mmol, 39.7%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.53(2H, q, J=7.2Hz), 3.83(2H, m), 4.40(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.56(1H, s), 7.85(1H, s), 7.87(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s).

実施例 5 9 6

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-シクロプロピルメトキシ-6-キノリンカルボキサミド 20

実施例 7 と同様の手法により、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（206mg, 0.499mmol）とプロモメチルシクロプロパンから表記化合物（61.4mg, 0.132mmol, 26.4%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.47(4H, m), 0.60-0.69(4H, m), 1.39(1H, m), 2.56(1H, m), 4.14(2H, d, J=6.8Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49-7.50(2H, m), 7.83(1H, s), 7.85(1H, s), 7.98(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

実施例 5 9 7

4-（3-フルオロ-4-（メチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-（4-（6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）カルバメート（73mg）とメチルアミン（2 M テトラヒドロフラン溶液）から表記化合物（37mg）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.65(3H, d, J=4.4Hz), 4.01(3H, s), 6.45-6.46(1H, m), 6.51-6.52(1H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.28-7.31(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.17-8.22(1H, m), 8.40(1H, s), 8.64-8.65(2H, m).

実施例 5 9 8

4-（3-フルオロ-4-（エチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 40

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-（4-（6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）カルバメート（69mg）とエチルアミン（2 M テトラヒドロフラン溶液）から表記化合物（38mg）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05(3H, t, J=7Hz), 3.11(2H, q, J=7Hz), 4.01(3H, s), 6.50-6.52(1H, m), 6.57-6.58(1H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.50(1H, s), 7.73(1H, s), 7.84(1H, s), 8.19-8.24(1H, m), 8.33(1H, s), 8.64-8.65(2H, m).

実施例 5 9 9

t e r t-ブチル 4-（（（（4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ） 50

カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリル) カルボニル) アミノ) メチル) -1-ピペリジンカルボキシレート

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) をジメチルホルムアミド (4ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、tert-ブチル 4-アミノメチル-1-ピペリジンカルボキシレート (171mg, 0.80mmol), トリエチルアミン (0.2ml), 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (265mg, 0.60mmol) を順次室温にて加えた後、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (249mg, 定量的) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05(2H, m), 1.22(1H, m), 1.37(9H, s), 1.66(2H, m), 2.56(1H, m), 2.67(2H, m), 3.20(2H, m), 3.93(2H, m), 3.99(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.39(1H, m), 8.46(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 600

N6-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (249mg, 0.40mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフラン (5ml) -メタノール (5ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (50mg, 0.8mmol) を室温にて順次加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (125.6mg, 0.233mmol, 58.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.18(2H, m), 1.49(1H, m), 1.64(2H, m), 1.78(2H, m), 2.11(3H, s), 2.56(1H, m), 2.73(2H, m), 3.18(2H, m), 3.99(3H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.4Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.49(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.35(1H, m), 8.47(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 601

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例7と同様の手法により、N6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (225.5mg, 0.528mmol) と tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (188.4mg, 0.302mmol, 57.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.13-1.26(3H, m), 1.39(9H, s), 1.75(2H, m), 2.06(1H, m), 2.56(1H, m), 2.75(1H, m), 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 3.99(2H, m), 4.10(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.45(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 7.96(1H, s), 8.18(1H, d, J=4.8Hz), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.43(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 602

tert-ブチル 4-((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(エチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシー-6-キノリンカルボキサミド (170.5mg, 0.387mmol) と tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート から表記化合物 (155.4mg, 0.244mmol, 63.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.10-1.16(4H, m), 1.27(2H, m), 1.39(9H, s), 1.76(2H, m), 2.05(1H, m), 2.56(1H, m), 2.75(1H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.01(2H, m), 4.11(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.17-7.23(2H, m), 7.45(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 7.96(1H, s), 8.20-8.27(2H, m), 8.44(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz). 10

実施例 603

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (179.0mg, 0.287mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加えて、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で5回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフラン (5ml) -メタノール (5ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (36mg, 0.57mmol) を室温にて順次加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (101.0mg, 0.188mmol, 65.4%) を白色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.65(2H, m), 1.34(2H, m), 1.72-1.89(5H, m), 2.14(3H, s), 2.56(1H, m), 2.78(2H, m), 2.82(3H, d, J=4.4Hz), 4.08(2H, d, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.19-7.23(2H, m), 7.45(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 7.97(1H, s), 8.20(1H, d, J=4.4Hz), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.45(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz). 30

実施例 604

N6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(エチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (147.2mg, 0.231mmol) から実施例 603 と同様な手法により、表記化合物 (82.6mg, 0.150mmol, 64.8%) を淡黄色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.14(3H, t, J=7.2Hz), 1.36(2H, m), 1.75-1.89(5H, m), 2.15(3H, s), 2.56(1H, m), 2.79(2H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.08(2H, d, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.20-7.23(2H, m), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 7.98(1H, s), 8.22-8.27(2H, m), 8.47(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 605

1-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-クロロフェニル]-3-エチルウレア

製造例 17 と同様の操作により 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジ 50

ルオキシキノリン-6-カルボニトリル (1.78 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.51 g) を固体として得た。次に、実施例 11 と同様にしてカルバメイト (1.5 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.06(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.08-3.16(2H, m), 5.45(2H, s), 6.58(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.99(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.36(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.70(1H, s), 8.06(1H, s), 8.26(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s).

実施例 606

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)-フェニル)-3-エチルウレア 10

製造例 21 と同様にして 1-(4-(7-ベンジルオロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-クロロフェニル)-3-エチルウレア (1 g) をトリフルオロ酢酸とチオアニソールで処理して脱保護し、得られたヒドロキシ体 (0.48 g) を実施例 543 と同様にして処理して表記化合物 (0.31 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.06(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.81(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 5.2Hz), 2.91(1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.80-3.16(2H, m), 3.44-3.48(1H, m), 4.17(1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 4.71(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.99(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s).

20

実施例 607

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)-フェニル)-3-エチルウレア (110 mg) とピロリジンから表記化合物 (38 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.62-1.72(4H, m), 2.44-2.56(5H, m), 2.67-2.73(1H, m), 3.08-3.16(2H, m), 3.97-4.04(1H, m), 4.17-4.23(1H, m), 4.25-4.32(1H, m), 5.02(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.97-7.03(1H, m), 7.23(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73(1H, s).

30

実施例 608

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア (100 mg) とジエチルアミンから表記化合物 (12 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.06(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.42-2.57(5H, m), 2.64(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, $J=13.2\text{Hz}$), 3.08-3.16(2H, m), 3.91-4.00(1H, m), 4.21(1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 4.30(1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 4.88-4.93(1H, m), 6.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.99(1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 8.06(1H, s), 8.26(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73(1H, s).

40

実施例 609

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア (100 mg) とピペリジンから表記化合物 (46 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.06(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.32-1.39(2H, m), 1.44-1.53(4H, m), 2.34-2.51(6H, m), 3.08-3.16(2H, m), 3.99-4.07(1H, m), 4.19(1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=10.4\text{Hz}$),

50

4.30(1H, dd, J=3.2Hz, J=10.4Hz), 4.93(1H, d, J=4.4Hz), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 6.99(1H, t, J=5.2Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.62(1H, s), 8.06(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

実施例 6 1 0

1-(2-クロロ-4-(6-(4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピルウレア

4-(4-(4-(3-クロロ-4-(3-シクロプロピルウレイド)フェノキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 37 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶かし、室温で2時間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にして、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

実施例 6 1 1

1-(2-クロロ-4-{6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1-(2-クロロ-4-{6-[4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}-2-フェニル)-3-シクロプロピルウレア 24 mg にメタノール 2 ml、塩化メチレン 2 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.05 ml、酢酸 4.4 μl を加え攪拌下にトリアセトキシボロヒドリド 30 mg を加え、室温で40分間攪拌した。水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5:1 混合溶媒で抽出後、濃縮、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、12 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

実施例 6 1 2

4-{4-[4-[3-クロロ-4-(3-シクロプロピルウレイド)フェノキシ]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシメチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-{2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 60 mg に4-ブromoメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 38 mg と炭酸カリウム 59 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、70-75℃で6時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 63 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):786(M+23),

実施例 6 1 3

4-(2, 3-ジメチル-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 5 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2, 3-ジメチルフェニル)カルバメート (56mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (30mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 2.64(3H, d, J=3.2Hz), 4.01(3H, s), 6.24(1H, d, J=5.2Hz), 6.28(1H, d, J=4.4Hz), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, s), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.85(3H, m), 8.59(1H, d, J=4.8Hz), 8.71(1H, s).

実施例 6 1 4

10

20

30

40

50

4-(2,3-ジメチル-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (55mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (33mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.54(3H, t, J=7Hz), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 3.07-3.12(2H, m), 4.01(3H, s), 6.24(1H, d, J=4.8Hz), 6.41(1H, m), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(2H, brs), 7.85(1H, s), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 615

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

10

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (372.0mg, 0.90mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド (9ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (1ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (133.3mg, 0.247mmol, 27.4%) を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.67(4H, m), 2.45-2.59(6H, m), 2.69(1H, m), 4.05(1H, m), 4.19(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32(1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.19(1H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.82(1H, s), 7.97(1H, s), 7.99(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

実施例 616

N-{[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

30

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (100mg, 0.2982mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルウレア (100mg, 0.2917mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.1ml, 0.4375mmol) を N-メチルピロリドン (0.1ml) に溶解し、150℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついで NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で精製し、得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて懸濁させ、これをヘキサンで希釈、沈殿を濾取し、ジエチルエーテル:ヘキサン=1:1で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標記化合物 (11mg, 0.023mmol, 7.95%) を得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 4.02(3H, s), 6.71(1H, d, J=5.2Hz), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.18(1H, dd, J=2.8Hz, 8.4Hz), 7.28(1H, d, J=2.8Hz), 7.39-7.44(3H, m), 7.51(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 616-1

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-アミノ-3-クレゾール (10g, 81.20mmol) をジメチルスルホキシド (80ml) に溶解し、水素化ナトリウム (3.25g, 81.20mmol, 60% i

50

n oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (4.83 ml, 40.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、紫色油状物として標題化合物 (6.55 g, 30.72 mmol, 75.64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.36(2H, brs), 4.99(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.69(1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.4 Hz), 6.75(1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.30(1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.37(2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.42(2H, d, $J=6.8$ Hz).

10

製造例 616-2

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (6.55 g, 30.72 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml), メタノール (60 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (4.58 g, 30.72 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。ここにN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、析出していた結晶を完全に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.32 g, 61.44 mmol) を少量ずつ加え (内温上昇)、そのまま0.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (4.364 g, 19.20 mmol, 62.49%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.86(3H, s), 4.99(2H, s), 6.24(1H, d, $J=9.6$ Hz), 6.79-6.81(2H, m), 7.30(1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.37(2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.43(2H, d, $J=6.8$ Hz).

製造例 616-3

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (2.64 g, 11.61 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (1.16 g, 29.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下85℃で45分間攪拌した。ここにフェニル N-(4-フルオロフェニル) カルバメート (3.50 g, 12.76 mmol) を加え、さらに窒素雰囲気下85℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で粗精製し、黄色油状物としてN'-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-N'-メチルウレア (2.66 g) を得た。これをメタノール (50 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶をエタノールに懸濁、ジエチルエーテル、ヘキサンで希釈後、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として標題化合物 (0.83 g, 3.0258 mmol, 41.86%) を得た。

30

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 2.07(3H, s), 3.04(3H, s), 6.63(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.67(1H, s), 6.97-7.03(3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.54(1H, brs), 9.46(1H, s).

実施例 617

N-{[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-N'-メチルウレア

6-シアノ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (90 mg, 0.3038 mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア (100 mg, 0.3646 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.3646 mmol) を加え、85℃で1

50

時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、ピンク色結晶として標題化合物（80 mg, 0.1502 mmol, 49.44%）を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 5.46(2H, s), 6.76(1H, d, J=5.4 Hz), 7.05(2H, t, J=8.8 Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.29(1H, d, J=2.4 Hz), 7.34-7.46(6H, m), 7.54(2H, d, J=6.8 Hz), 7.72(1H, s), 7.91(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.77(1H, d, J=5.4 Hz).

実施例 618

N - { [4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルウレア 10

6 - カルバモイル - 4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン (41 mg, 0.1744 mmol), N - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルウレア (57 mg, 0.2048 mmol) をジメチルスルホキシド (1.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (8.4 mg, 0.2093 mmol) を加え、85℃で0.5時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を更にアセトン：ジエチルエーテル = 1：2 に懸濁させた後、再び結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、黄色結晶として標題化合物 (46 mg, 0.0961 mmol, 55.13%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.44(3H, s), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.4 Hz), 6.99(1H, brs), 7.10(1H, dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.34(2H, t, J=8.8 Hz), 7.38(1H, d, J=8.4 Hz), 7.47(1H, s), 7.59(2H, dd, J=5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.69(1H, brs), 7.81(1H, brs), 8.59(1H, d, J=5.4 Hz), 8.69(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 618-1

4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロニトロベンゼン

3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (10 g, 63.65 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (2.68 g, 67.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (7.6 ml, 63.65 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取、水で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物の粗結晶 (16.06 g, quant.) を得た。更に精製することなく、次の反応に用いた。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.25(2H, s), 7.04(1H, dd, J=1.6 Hz, 9.2 Hz), 7.27(1H, dd, J=2.8 Hz, 14.0 Hz), 7.32-7.42(3H, m), 7.46(2H, d, J=6.8 Hz), 8.15(1H, t, J=9.2 Hz).

製造例 618-2

4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロアニリン

4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロニトロベンゼン粗結晶 (16.06 g, 63.65 mmol) をエタノール (1000 ml), 水 (200 ml) に溶解し、電解鉄粉 (14.0 g, 254.60 mmol), 塩化アンモニウム (27.2 g, 509.20 mmol) を加え、4.5時間加熱還流した。反応溶液を室温近くまで冷却し、不溶物を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）で精製し、褐色油状物として標題化合物 (11.25 g, 51.78 mmol, 81.35%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.44(2H, brs), 4.98(2H, s), 6.10(1H, dd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz), 6.68-6.74(2H, m), 7.30-7.43(5H, m).

製造例 618-3

N - { 1 - (1 H - ベンゾトリアゾリル) メチル } - 4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ 50

アニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (11.25 g, 51.78 mmol) をメタノール (30.0 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (8.11 g, 54.37 mmol) を加えて室温で10時間攪拌した。析出している結晶を濾取し、結晶をエタノールで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (12.01 g, 34.47 mmol, 66.57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.92(2H, s), 6.07(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.64(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.2Hz), 6.78(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.2Hz), 6.82(1H, m), 6.99(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.24-7.38(6H, m), 7.53(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

製造例 618-4

10

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾリル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (14.13 g, 40.56 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml), メタノール (150 ml), エタノール (50 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.06 g, 81.12 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム (0.78 g, 20.28 mmol) を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (5.98 g, 26.31 mmol, 64.87%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.64(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.97(2H, s), 5.02(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.55(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.79(1H, $J=13.2\text{Hz}$), 7.25-7.50(5H, m).

製造例 618-5N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (250 mg, 1.0805 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (65 mg, 1.6207 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下95℃で45分間攪拌した。ここに4-フルオロフェニルイソシアネート (0.14 ml, 1.1836 mmol) を加え、窒素雰囲気下85℃で0.75時間攪拌した。さらに4-フルオロフェニルイソシアネート (0.14 ml, 0.5094 mmol) を加え、窒素雰囲気下85℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (0.105 g, 0.2881 mmol, 21.67%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.44(3H, s), 5.01(2H, s), 6.90(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.46(5H, m).

製造例 618-6

40

N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (105 mg, 0.2881 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加え、窒素雰囲気下室温で0.75時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。析出した結晶をジエチルエーテルに懸濁後、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥し、無色結晶として標題化合物 (57 mg, 0.2048 mmol, 71.10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.07(3H, s), 6.41(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.54(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.00(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53(2H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.8Hz).

50

実施例 6 1 9

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(メトキシ)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 塩酸 O-メチルヒドロキシルアミン (16 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0454 mmol, 46.71%) を得た。 10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 3.75(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.0Hz), 6.82(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.50(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.0Hz), 11.46(1H, s).

実施例 6 2 0

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-エトキシエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-エトキシエチルアミン (17 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (33 mg, 0.0684 mmol, 70.93%) を得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39-0.44(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 1.14(3H, t, J=6.6Hz), 2.57(1H, m), 3.46-3.55(6H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.33(1H, dd, J=2.4Hz, 11.6Hz), 7.53(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.46(1H, t, J=5.2Hz), 8.63(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 2 1

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-フルオロシクロプロピル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア 30

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-フルオロシクロプロピルアミン・トシル酸塩 (39 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・エタノール系) で精製し、得られた結晶をアセトン:ジエチルエーテル=1:3に懸濁させ、を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (12 mg, 0.0256 mmol, 26.35%) を得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05-1.18(2H, m), 2.56(1H, m), 2.93(1H, m), 4.01(3H, m), 4.54-4.93(1H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.80(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J=2.0Hz, 11.6Hz), 7.53(1H, s), 8.22(2H, m), 8.45(1H, m), 8.52(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 2 2

N-{[4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-シアノエチルアミン (14 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の 50

の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標記化合物 (18 mg, 0.0684 mmol, 39.96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.63-0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.57(2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}, 11.6\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 8.18-8.26(2H, m), 8.61(1H, s), 8.68(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.73(1H, m).

実施例 6 2 3

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-N'-メチルウレア 10

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシッド フェニルエステル (70 mg) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (48 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.20(3H, s), 2.65(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.01(3H, s), 6.38-6.47(2H, m), 7.00-7.05(1H, m), 7.09(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.84(1H, brs), 7.86-7.92(1H, m), 8.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 4

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-N'-エチルウレア 20

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシッド フェニルエステル (65 mg) をジメチルスルホキサイド (1.0 ml) に加え、ここにエチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.37 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (38 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.06(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.20(3H, s), 3.06-3.16(2H, m), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.49-6.45(1H, m), 7.00-7.04(1H, m), 7.09(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 7.68(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.88-7.95(1H, m), 8.63(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.66(1H, s) 30

実施例 6 2 5

N-[2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.05 ml) をジメチルスルホキサイド (0.5 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニル]カーバミックアシッド フェニルエステル (66 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (33 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.38-0.45(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.30-2.50(6H, m), 2.53-2.59(1H, m), 4.33(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.82-6.86(1H, m), 7.07-7.13(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.29(2H, m), 8.72-8.77(2H, m) 40

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 5-1

[2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニル]カーバミックアシッド フェニルエステル 2-フルオロ-4-(6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニルアミン (66 mg) より製造例 1 4 1-1 に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を得た。 50

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 1.40-1.75(6H, m), 1.90-2.15(4H, m), 2.50-2.67(2H, m), 3.13-3.27(2H, m), 4.30-4.38(2H, m), 6.54(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.97-7.06(2H, m), 7.20-7.30(6H, m), 8.01(1H, s), 8.27(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.72(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 6 2 6

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-N'-メチルウレア

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]カーバミック アシッド フェニル エステル (1.17 g) をジメチルホルムアミド (6 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。ここに水 (15 ml) を加えて、析出した結晶を濾取し、これをエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (968 mg) を得た。 10

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 2.66(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86-6.92(1H, m), 7.24(1H, dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$), 7.32-7.57(6H, m), 7.71(1H, s), 8.12(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s)

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 6-1

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-カーバミック アシッド フェニル エステル

4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (1.68 g) より製造例 1 4 1-1 に記載の方法で表記化合物 (1.69 mg) を得た。 20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 5.28(2H, s), 6.44(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.13-7.50(13H, m), 8.24-8.30(1H, m), 8.60-8.65(2H, m)

実施例 6 2 7

N-[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-N'-メチルウレア

トリフルオロ酢酸 (10 ml) に N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-N'-メチルウレア (968 mg) とチオアニソール (3.7 ml) を加えて、50℃で終夜攪拌した。これを減圧下濃縮後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し表題化合物 (849 mg) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 2.66(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.37(1H, s), 6.83-6.90(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.33-7.35(1H, m), 8.00(1H, s), 8.08(1H, brs), 8.14-8.19(2H, m)

実施例 6 2 8

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア

N-[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-メチルウレア (600 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に加え、ここに p-トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (484 mg)、炭酸カリウム (450 mg) を加え、50℃で 4 時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、表記化合物 (650 mg) を淡黄色結晶として得た。 40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 2.68(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.80-2.96(2H, m), 3.45-3.51(1H, m), 4.18(1H, dd, $J=11.6, 6.4\text{Hz}$), 4.73(1H, dd, $J=11.6, 2.0\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.14(1H, s), 8.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s)

■

実施例 6 1 0

1-(2-クロロ-4-(6-(4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-シクロプロピ 50

ルウレア

4-(4-(4-(3-クロロ-4-(3-シクロプロピルウレイド)フェノキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェノキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 37 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶かし、室温で2時間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にして、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

実施例 6 1 1

1-(2-クロロ-4-{6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-シクロプロピルウレア 10

1-(2-クロロ-4-{6-[4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}-2-フェニル)-3-シクロプロピルウレア 24 mg にメタノール 2 ml、塩化メチレン 2 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.05 ml、酢酸 4.4 μl を加え攪拌下にトリアセトキシボロヒドリド 30 mg を加え、室温で40分間攪拌した。水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5:1 混合溶媒で抽出後、濃縮、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、12 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

20

実施例 6 1 2

4-{4-[4-[3-クロロ-4-(3-シクロプロピルウレイド)フェノキシ]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノキシメチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-{2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 60 mg に4-ブromoメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 38 mg と炭酸カリウム 59 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、70-75℃で6時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 63 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):786(M+23),

実施例 6 1 3

4-(2,3-ジメチル-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 5 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (56mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (30mg) を無色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.01(3H,s), 2.14(3H,s), 2.64(3H,d,J=3.2Hz), 4.01(3H,s), 6.24(1H,d,J=5.2Hz), 6.28(1H,d,J=4.4Hz), 6.97(1H,d,J=8.8Hz), 7.49(1H,s), 7.60(1H,d,J=8.4Hz), 7.73-7.85(3H,m), 8.59(1H,d,J=4.8Hz), 8.71(1H,s).

実施例 6 1 4

4-(2,3-ジメチル-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (55mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (33mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.54(3H,t,J=7Hz), 2.01(3H,s), 2.14(3H,s), 3.07-3.12 50

(2H, m), 4.01(3H, s), 6.24(1H, d, J=4.8Hz), 6.41(1H, m), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(2H, brs), 7.85(1H, s), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 6 1 5

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (372.0mg, 0.90mmol) に対し、(2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド (9ml) を加え、60℃ にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (1ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (133.3mg, 0.247mmol, 27.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.67(4H, m), 2.45-2.59(6H, m), 2.69(1H, m), 4.05(1H, m), 4.19(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32(1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.19(1H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.82(1H, s), 7.97(1H, s), 7.99(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s).

実施例 6 1 6

N-{[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (100mg, 0.2982mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルウレア (100mg, 0.2917mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.1ml, 0.4375mmol) をN-メチルピロリドン (0.1ml) に溶解し、150℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で精製し、得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて懸濁させ、これをヘキサンで希釈、沈殿を濾取し、ジエチルエーテル:ヘキサン=1:1で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (11mg, 0.023mmol, 7.95%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 4.02(3H, s), 6.71(1H, d, J=5.2Hz), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.18(1H, dd, J=2.8Hz, 8.4Hz), 7.28(1H, d, J=2.8Hz), 7.39-7.44(3H, m), 7.51(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 6 1 6-1

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-アミノ-3-クレゾール (10g, 81.20mmol) をジメチルスルホキシド (80ml) に溶解し、水素化ナトリウム (3.25g, 81.20mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (4.83ml, 40.60mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、紫色油状物として

標題化合物 (6.55 g, 30.72 mmol, 75.64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.36(2H, brs), 4.99(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.69(1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.4 Hz), 6.75(1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.30(1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.37(2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.42(2H, d, $J=6.8$ Hz).

製造例 616-2

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (6.55 g, 30.72 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml), メタノール (60 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (4.58 g, 30.72 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。ここに N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、析出して いた結晶を完全に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.32 g, 61.44 mmol) を少量ずつ加え (内温上昇)、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (4.364 g, 19.20 mmol, 62.49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.86(3H, s), 4.99(2H, s), 6.24(1H, d, $J=9.6$ Hz), 6.79-6.81(2H, m), 7.30(1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.37(2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.43(2H, d, $J=6.8$ Hz).

製造例 616-3

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (2.64 g, 11.61 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (1.16 g, 29.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下 85℃ で 45 分間攪拌した。ここにフェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート (3.50 g, 12.76 mmol) を加え、さらに窒素雰囲気下 85℃ で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で粗精製し、黄色油状物として N-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-N'-メチルウレア (2.66 g) を得た。これをメタノール (50 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶をエタノールに懸濁、ジエチルエーテル、ヘキサンで希釈後、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として標題化合物 (0.83 g, 3.0258 mmol, 41.86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 2.07(3H, s), 3.04(3H, s), 6.63(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.67(1H, s), 6.97-7.03(3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.54(1H, brs), 9.46(1H, s).

実施例 617

N-{[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N-(4-フルオロフェニル)-N'-メチルウレア

6-シアノ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (90 mg, 0.3038 mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア (100 mg, 0.3646 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.3646 mmol) を加え、85℃ で 1 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、ピンク色結晶として標題化合物 (80 mg, 0.1502 mmol, 49.44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 5.46(2H, s), 6.76(1H, d, $J=5.4$

Hz), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.29(1H, d, J=2.4Hz), 7.34-7.46(6H, m), 7.54(2H, d, J=6.8Hz), 7.72(1H, s), 7.91(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.77(1H, d, J=5.4Hz).

実施例 618

N- {[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル} -N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (41 mg, 0.1744 mmol), N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (57 mg, 0.2048 mmol) をジメチルスルホキシド (1.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (8.4 mg, 0.2093 mmol) を加え、85℃で0.5時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を更にアセトン：ジエチルエーテル=1：2に懸濁させた後、再び結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、黄色結晶として標題化合物 (46 mg, 0.0961 mmol, 55.13%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.44(3H, s), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.4Hz), 6.99(1H, brs), 7.10(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.34(2H, t, J=8.8Hz), 7.38(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, s), 7.59(2H, dd, J=5.0Hz, 8.8Hz), 7.69(1H, brs), 7.81(1H, brs), 8.59(1H, d, J=5.4Hz), 8.69(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 618-1

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (10 g, 63.65 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (2.68 g, 67.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (7.6 ml, 63.65 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取、水で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物の粗結晶 (16.06 g, quant.) を得た。更に精製することなく、次の反応に用いた。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.25(2H, s), 7.04(1H, dd, J=1.6Hz, 9.2Hz), 7.27(1H, dd, J=2.8Hz, 14.0Hz), 7.32-7.42(3H, m), 7.46(2H, d, J=6.8Hz), 8.15(1H, t, J=9.2Hz).

製造例 618-2

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン粗結晶 (16.06 g, 63.65 mmol) をエタノール (1000 ml), 水 (200 ml) に溶解し、電解鉄粉 (14.0 g, 254.60 mmol), 塩化アンモニウム (27.2 g, 509.20 mmol) を加え、4.5時間加熱還流した。反応溶液を室温近くまで冷却し、不溶物を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (11.25 g, 51.78 mmol, 81.35%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.44(2H, brs), 4.98(2H, s), 6.10(1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 6.68-6.74(2H, m), 7.30-7.43(5H, m).

製造例 618-3

N-{1-(1H-ベンゾトリアゾール)メチル}-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (11.25 g, 51.78 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (8.11 g, 54.37 mmol) を加えて室温で10時間攪拌した。析出している結晶を濾取し、結晶をエタノールで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (12.01 g, 34.47 mmol, 66.57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.92(2H, s), 6.07(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.64(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.2Hz), 6.78(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.2Hz), 6.82(1H, m), 6.99(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.24-7.38(6H, m), 7.53(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

製造例 6 1 8 - 4

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾリル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (14.13 g, 40.56 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml), メタノール (150 ml), エタノール (50 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.06 g, 81.12 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム (0.78 g, 20.28 mmol) を加え、室温で 13.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (5.98 g, 26.31 mmol, 64.87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.64(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.97(2H, s), 5.02(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.55(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.79(1H, $J=13.2\text{Hz}$), 7.25-7.50(5H, m).

製造例 6 1 8 - 5

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (250 mg, 1.0805 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (65 mg, 1.6207 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下 95℃ で 45 分間攪拌した。ここに 4-フルオロフェニルイソシアネート (0.14 ml, 1.1836 mmol) を加え、窒素雰囲気下 85℃ で 0.75 時間攪拌した。さらに 4-フルオロフェニルイソシアネート (0.14 ml, 0.5094 mmol) を加え、窒素雰囲気下 85℃ で 0.5 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (0.105 g, 0.2881 mmol, 21.67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.44(3H, s), 5.01(2H, s), 6.90(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.46(5H, m).

製造例 6 1 8 - 6

N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (105 mg, 0.2881 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 0.75 時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。析出した結晶をジエチルエーテルに懸濁後、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥し、無色結晶として標題化合物 (57 mg, 0.2048 mmol, 71.10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.07(3H, s), 6.41(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.54(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.00(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53(2H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.8Hz).

実施例 6 1 9

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(メトキシ)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 塩酸 O-メチルヒドロキシルアミン (16 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例

10

20

30

40

50

412と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0454 mmol, 46.71%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 3.75(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.0Hz), 6.82(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.50(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.0Hz), 11.46(1H, s).

実施例 620

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-エトキシエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア 10

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-エトキシエチルアミン (17 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (33 mg, 0.0684 mmol, 70.93%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39-0.44(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 1.14(3H, t, J=6.6Hz), 2.57(1H, m), 3.46-3.55(6H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.33(1H, dd, J=2.4Hz, 11.6Hz), 7.53(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.46(1H, t, J=5.2Hz), 8.63(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz). 20

実施例 621

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-フルオロシクロプロピル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-フルオロシクロプロピルアミン・トシル酸塩 (39 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・エタノール系) で精製し、得られた結晶をアセトン:ジエチルエーテル=1:3に懸濁させ、を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (12 mg, 0.0256 mmol, 26.35%) を得た。 30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05-1.18(2H, m), 2.56(1H, m), 2.93(1H, m), 4.01(3H, m), 4.54-4.93(1H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.80(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J=2.0Hz, 11.6Hz), 7.53(1H, s), 8.22(2H, m), 8.45(1H, m), 8.52(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 622

N-{[4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア 40

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-シアノエチルアミン (14 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0684 mmol, 39.96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.63-0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(2H, t, J=6.4Hz), 3.57(2H, q, J=6.4Hz), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 50

7.32(1H, dd, J=2.4Hz, 11.6Hz), 7.54(1H, s), 8.18-8.26(2H, m), 8.61(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2 Hz), 8.73(1H, m).

実施例 6 2 3

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-N'-メチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (70 mg) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (48 mg) を得た。

10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.20(3H, s), 2.65(3H, d, J=4.8Hz), 4.01(3H, s), 6.38-6.47(2H, m), 7.00-7.05(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.84(1H, brs), 7.86-7.92(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 4

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-N'-エチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (65 mg) をジメチルスルホキサイド (1.0 ml) に加え、ここにエチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.37 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (38 mg) を得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.20(3H, s), 3.06-3.16(2H, m), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.6Hz), 6.49-6.45(1H, m), 7.00-7.04(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.68(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.88-7.95(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 5

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.05 ml) をジメチルスルホキサイド (0.5 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (66 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (33 mg) を得た。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.45(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.30-2.50(6H, m), 2.53-2.59(1H, m), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.86(1H, m), 7.07-7.13(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.29(2H, m), 8.72-8.77(2H, m)

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 5-1

[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]カーバミック アシド フェニルエステル

40

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニルアミン (66 mg) より製造例 1 4 1-1 に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.40-1.75(6H, m), 1.90-2.15(4H, m), 2.50-2.67(2H, m), 3.13-3.27(2H, m), 4.30-4.38(2H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.06(2H, m), 7.20-7.30(6H, m), 8.01(1H, s), 8.27(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz)

実施例 6 2 6

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-N'-メチルウレア

50

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]カーバミックアジドフェニルエステル(1.17g)をジメチルホルムアミド(6ml)に加え、ここにメチルアミン2Nテトラヒドロフラン溶液(0.4ml)を加えて、室温で10分間攪拌した。ここに水(15ml)を加えて、析出した結晶を濾取し、これをエチルエーテルで洗浄して表題化合物(968mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 2.66(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86-6.92(1H, m), 7.24(1H, dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$), 7.32-7.57(6H, m), 7.71(1H, s), 8.12(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s)

出発物は以下のように合成した。

製造例 626-1

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]カーバミックアジドフェニルエステル

4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(1.68g)より製造例141-1に記載の方法で表題化合物(1.69mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 5.28(2H, s), 6.44(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.13-7.50(13H, m), 8.24-8.30(1H, m), 8.60-8.65(2H, m)

実施例 627

N-[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-N'-メチルウレア

トリフルオロ酢酸(10ml)にN-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-N'-メチルウレア(968mg)とチオアニソール(3.7ml)を加えて、50℃で終夜攪拌した。これを減圧下濃縮後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し表題化合物(849mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 2.66(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.37(1H, s), 6.83-6.90(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.33-7.35(1H, m), 8.00(1H, s), 8.08(1H, brs), 8.14-8.19(2H, m)

実施例 628

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア

N-[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-メチルウレア(600mg)をジメチルホルムアミド(4ml)に加え、ここにp-トルエンスルホン酸(2R)-グリシジルエステル(484mg)、炭酸カリウム(450mg)を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、表題化合物(650mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 2.68(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.80-2.96(2H, m), 3.45-3.51(1H, m), 4.18(1H, dd, $J=11.6, 6.4\text{Hz}$), 4.73(1H, dd, $J=11.6, 2.0\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.14(1H, s), 8.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s)

実施例 629

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア(110mg)にテトラヒドロフラン1.0mlとピロリジン(0.10ml)を加えて60℃で2時間加熱した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物(65mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm) 1.55-1.73(4H, m), 2.45-2.58(5H, m), 2.68-2.77(4H, m), 4.00-4.06(

10

20

30

40

50

1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 5.00-5.05(1H, m), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

実施例 6 3 0

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア
N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 2.0 ml とピペリジン (0.20 ml) を加えて 60℃ で 3 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (80 mg) を淡黄色結晶として得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30-1.42(2H, m), 1.45-1.57(4H, m), 2.35-2.50(6H, m), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 4.00-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 6.0Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.93-4.97(1H, m), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.64(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

実施例 6 3 1

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア
N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 3.0 ml とジエチルアミン (1.50 ml) を加えて 60℃ で 5 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製し、表記化合物 (75 mg) を淡黄色結晶として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.70(9H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.23(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

実施例 6 3 2

メチル 4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート
フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92g, 4.00mmol) 及び 40% メチルアミン (メタノール溶液) (2ml) をジメチルホルムアミド (8ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.41g, 3.39mmol, 85%) を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.87(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.89(1H, q, J=4.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.13(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.0Hz), 8.58(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz).

40

実施例 6 3 3

4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド
メチル 4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.31g, 3.15mmol) にメタノール (14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7ml) を加え、60℃ にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃ にて乾燥し、表記化合物 (1.26g, 3.15mmol, 100%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.98(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.0Hz), 6.89(1H, q, J=4.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 7.48-7.53(2H, m), 8.13(1H, s), 8.25(1H, d

50

, J=9.0Hz), 8.54(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.0Hz), 13.12(1H, brs).

実施例 6 3 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100ml)、トリエチルアミン (0.250ml) および 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)

(トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221mg, 0.500mmol) を順次室温にて加えた後、15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (85.0mg, 0.204mmol, 82%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68(3H, d, J=4.2Hz), 2.84(3H, d, J=4.2Hz), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.2Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.45(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 8.12(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.2Hz), 8.36(1H, q, J=4.2Hz), 8.59(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

20

4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (93.0mg, 0.217mmol, 87%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15(3H, t, J=7.2Hz), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.28-3.38(2H, m), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.87(1H, q, J=4.4Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.51(1H, s), 8.11(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.38(1H, m), 8.54(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 3 6

N 6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

30

4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (66.0mg, 0.150mmol, 60%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59(2H, m), 0.69(2H, m), 2.68(3H, d, J=4.8Hz), 2.87(1H, m), 3.99(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 8.12(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.34(1H, d, J=4.0Hz), 8.41(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 3 7

40

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (51.0mg, 0.118mmol, 47%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.56(3H, d, J=4.4Hz), 3.74(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.4Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 8.12(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 11.46(1H, s).

実施例 6 3 8

50

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 6.3.4 と同様な手法により表記化合物 (71.0mg, 0.154mmol, 62%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.30(3H, s), 3.46-3.52(4H, m), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.12(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.46(1H, m), 8.61(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

10

実施例 6.3.9

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6.3.4 と同様な手法により表記化合物 (86.0mg, 0.192mmol, 77%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.59(1H, m), 3.67(1H, m), 4.03(3H, s), 4.50(1H, m), 4.62(1H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.4Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.12(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.2Hz), 8.58-8.62(2H, m), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

20

実施例 6.4.0

N 6 - ((2R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) と R - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 6.3.4 と同様な手法により表記化合物 (81.0mg, 0.167mmol, 67%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62(1H, m), 1.80-2.00(3H, m), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.40(2H, m), 3.66(1H, dd, J=3.6, 14.0Hz), 3.81(1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.99(1H, m), 4.02(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.12(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, m), 8.61(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

30

実施例 6.4.1

N 6 - ((2S) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 6.3.4 と同様な手法により表記化合物 (85.0mg, 0.175mmol, 70%) を白色粉末として得た。

40

実施例 6.4.2

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) と 2 - エトキシエチルアミンから、実施例 6.3.4 と同様な手法により表記化合物 (94.0mg, 0.199mmol, 80%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15(3H, t, J=6.8Hz), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.45-3.56(

50

6H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.89(1H, q, J=4.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.13(1H, s), 8.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.46(1H, m), 8.64(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 4 3

N 6-イソプロトキシ-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100mg, 0.250mmol) とイソプロトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (72.0mg, 0.152mmol, 61%) を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, d, J=6.8Hz), 1.97(1H, m), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.71(2H, d, J=6.8Hz), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.89(1H, q, J=4.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 8.13(1H, s), 8.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.36(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 11.35(1H, br s).

実施例 6 4 4

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (372.0mg, 0.90mmol) に対し、(2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド (9ml) を加え、60℃ にて 6 時間攪拌した。次いでジエチルアミン (2ml) を添加し、さらに 50℃ にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (177.5mg, 0.327mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 0.94(6H, t, J=7.2Hz), 2.44-2.60(7H, m), 3.98(1H, m), 4.21(1H, dd, J=5.6, 10.0Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09(1H, d, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.24(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.84(1H, s), 7.97(1H, s), 8.00(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.81(1H, s).

30

実施例 6 4 5

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、フェニル N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)カルボニル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 M メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (466mg, 0.950mmol, 81.6%) を淡褐色結晶として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66(3H, d, J=4.4Hz), 2.81(3H, d, J=4.4Hz), 5.42(2H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, q, J=4.4Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30-7.45(4H, m), 7.52-5.55(3H, m), 8.10(1H, s), 8.22(1H, d, J=9.2Hz), 8.38(1H, q, J=4.4Hz), 8.49(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 6 4 5-1

フェニル 4-((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

フェニル 4-アミノサリチレート (42.2g, 184mmol) に対し、メルドラム酸 (29.2g, 202mmol)、オルトギ酸 トリエチル (200ml) 及びイソプロパノール (200ml) を加え、100

50

℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、さらに一晚撹拌した。析出した結晶をろ取、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.5g, 181mmol, 99%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.69(6H, s), 7.21-7.28(2H, m), 7.29-7.36(3H, m), 7.44-7.52(2H, m), 8.04(1H, d, J=8.4Hz), 8.64(1H, s), 10.52(1H, br s), 11.24(1H, br s).

製造例 6 4 5 - 2

フェニル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート

フェニル 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサ - 5 - イリデン) メチル) アミノ) - 2 - ヒドロキシベンゾエート (11.5g, 0.030mmol)、ベンジルブロミド (5.64g, 0.033mmol) 及び炭酸カリウム (4.56g, 0.033mmol) をジメチルホルムアミド (45ml) 中、80℃にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、エタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、白色結晶を得た。得られた粗結晶をDowtherm A (ダウサーム A) (50ml) 中、200℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、ジエチルエーテル (25ml) を加え、さらに一晚撹拌した。析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.20g, 3.23mmol, 11%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.33(2H, s), 6.03(1H, d, J=7.4Hz), 7.19(1H, s), 7.21-7.27(2H, m), 7.28-7.36(2H, m), 7.36-7.43(2H, m), 7.43-7.50(2H, m), 7.52-7.58(2H, m), 7.90(1H, d, J=7.4Hz), 8.71(1H, s), 11.79(1H, br s).

製造例 6 4 5 - 3

N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド

フェニル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (1.20g, 3.23mmol) にチオニルクロリド (12ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、撹拌下に2時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸後、残差をジメチルホルムアミド (20ml) に懸濁させ、氷水浴冷却下に40%メチルアミン-メタノール溶液 (5ml) を徐々に加えて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) と水で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテル、次いでヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (947mg, 2.90mmol, 89.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.97(3H, d, J=4.8Hz), 5.35(2H, s), 7.40-7.52(6H, m), 7.64(1H, s), 7.91(1H, m), 8.75(1H, q, J=4.8Hz), 9.16(1H, s).

製造例 6 4 5 - 4

N 6 - メチル - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (624mg, 4.35mmol) をジメチルスルホキシド (15ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (174mg, 4.35mmol) を徐々に加えて30分間撹拌した。N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (947mg, 2.90mmol) を加え、100℃にて2時間撹拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.098g, 2.53mmol, 87.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.96(3H, d, J=4.8Hz), 4.10(2H, m), 5.35(2H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 6.84(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14(1H, d, J=2.8Hz), 7.39-7.54(5H, m), 7.58(1H, s), 7.95(1H, br), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 9.28(1H, s), 9.28(1H, s).

製造例 6 4 5 - 5

10

20

30

40

50

フェニル N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)カルボニル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェイル)カルバメート

製造例 17 と同様にして N6-メチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド (1.098g, 2.53mmol) から表記化合物 (1.291g, 2.33mmol, 92.1%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.96(3H, d, J=4.8Hz), 5.35(2H, s), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 7.15(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.19-7.30(6H, m), 7.40-7.52(6H, m), 7.61(1H, s), 7.95(1H, m), 8.30(1H, q, J=4.8Hz), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 9.27(1H, s).

実施例 6 4 6

N6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

10

実施例 11 と同様な手法により、フェニル N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-(メチルアミノ)カルボニル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (579mg, 1.15mmol, 98.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 3.11(2H, m), 5.42(2H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.99(1H, m), 7.19(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30-7.45(4H, m), 7.52-7.55(3H, m), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.2Hz), 8.38(1H, q, J=4.8Hz), 8.49(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 4 7

20

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (466.3mg, 0.95mmol) から実施例 83 と同様な手法により、表記化合物 (365.7mg, 0.91mmol, 96.1%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66(3H, brs), 2.85(3H, brs), 6.37(1H, m), 6.86(1H, m), 7.10-7.30(2H, m), 7.45(1H, m), 8.09(1H, brs), 8.22(1H, m), 8.56(1H, m), 8.84(1H, brs).

実施例 6 4 8

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

30

N6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (578.5mg, 1.15mmol) から実施例 83 と同様な手法により、表記化合物 (431.4mg, 1.04mmol, 90.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.85(3H, brs), 3.12(2H, m), 6.36(1H, m), 6.98(1H, m), 7.20-7.24(2H, m), 7.45(1H, d, J=2.8Hz), 8.05(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.55(1H, m), 8.84(1H, s).

実施例 6 4 9

tert-ブチル 4-(4-(3-クロロ-4-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

40

実施例 7 と同様の手法により、N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) と tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート から表記化合物 (98.4mg, 0.165mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17-1.33(3H, m), 1.39(9H, s), 1.75(2H, m), 2.06(1H, m), 2.66(3H, d, J=4.4Hz), 2.77(1H, m), 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 3.97(2H, m), 4.10(2H, d, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, q, J=4.4Hz), 7.20(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 8.10(1H, s), 8.18(1H, q, J=4.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.63(1H,

50

d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 0

t e r t -ブチル 4 - (((4 - (3 -クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - (メチルアミノカルボニル) - 7 -キノリル) オキシ) メチル) - 1 -ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6 -メチル - 4 - (3 -クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (143mg, 0.345mmol) と t e r t -ブチル 4 - (プロモメチル) - 1 -ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (119.5mg, 0.195mmol, 56.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.18-1.26(3H, m), 1.39(9H, s), 1.76(2H, m), 2.06(1H, m), 2.77(1H, m), 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 3.12(2H, m), 3.98(2H, m), 4.10(2H, d, J=6.0Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.97(1H, m), 7.19(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44(1H, d, J=2.8 Hz), 7.48(1H, s), 8.04(1H, s), 8.18(1H, q, J=4.8Hz), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 1

N 6 -メチル - 4 - (3 -クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 -メチル - 4 -ピペリジル) メトキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

t e r t -ブチル 4 - (((4 - (3 -クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - (メチルアミノカルボニル) - 7 -キノリル) オキシ) メチル) - 1 -ピペリジンカルボキシレート (98.4mg, 0.165mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温に加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2ml) - メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (21mg, 0.33mmol) を室温にて順次加えて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (64.2mg, 0.125mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.34(2H, m), 1.72-1.89(5H, m), 2.15(3H, s), 2.66(3H, d, J=4.4Hz), 2.77-2.83(5H, m), 4.08(2H, d, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, q, J=4.8Hz), 7.20(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 8.10(1H, s), 8.20(1H, q, J=4.4Hz), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 8.45(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 2

N 6 -メチル - 4 - (3 -クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 -メチル - 4 -ピペリジル) メトキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

t e r t -ブチル 4 - (((4 - (3 -クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - (メチルアミノカルボニル) - 7 -キノリル) オキシ) メチル) - 1 -ピペリジンカルボキシレート (119.5mg, 0.195mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2ml) - メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25mg, 0.39mmol) を室温にて順次加えて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (78.3mg, 0.149mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(2H, m), 1.72-1.89(5H, m), 2.15(3H, s), 2.76-2.82(5H, m), 3.12(2H, m), 4.08(2H, d, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.97(1H, m), 7.19(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 8.04(1H, s), 8.19(1H, q, J=4.4Hz), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.45(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 3

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) に対し、
(2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム (50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。次いでジエチルアミン (1.5ml) を添加し、さらに60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (71.8mg, 0.135mmol, 45.2%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60(6H, m), 2.66(3H, d, J=4.8Hz), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 4.00(1H, m), 4.18(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.12(1H, d, J=4.0Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, q, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.10(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.2Hz), 8.50(1H, q, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

20

実施例 6 5 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.345mmol) から、実施例 6 5 3 と同様な手法により表記化合物 (92.4mg, 0.170mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, t, J=7.2Hz), 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60(6H, m), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 3.12(2H, m), 4.00(1H, m), 4.18(1H, dd, J=6.0, 9.6Hz), 4.32(1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.12(1H, d, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.98(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.05(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.50(1H, q, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, s).

実施例 6 5 5

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジン)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

40

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) に対し、
(2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム (50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から結晶を析

50

出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.3mg, 0.150mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.67(4H, m), 2.40-2.60(5H, m), 2.64-2.69(4H, m), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 4.06(1H, m), 4.17(1H, m), 4.33(1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 5.23(1H, d, J=4.8Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, q, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.10(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.2Hz), 8.50(1H, q, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 6 5 6

N 6 -メチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド 10

N 6 -メチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.345mmol) から、実施例 6 5 5 と同様な手法により表記化合物 (94.8mg, 0.175mmol, 50.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.67(4H, m), 2.40-2.60(5H, m), 2.66(1H, dd, J=6.4, 12.4Hz), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 3.12(2H, m), 4.06(1H, m), 4.16(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.33(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.23(1H, d, J=5.2Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.98(1H, m), 7.21(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.05(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, q, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s). 20

実施例 6 5 7

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア 6 5 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) を 0.5 ml 滴下して、3 時間リフラックスした。室温に戻して水を加え攪拌し、析出した結晶を濾取して水、及びエーテル-ヘキサン=1:1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 2 5 mg を得た。 30

MS Spectrum(ESI): 591(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 0.38-0.43(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 0.99(6H, t, J=7.3Hz), 2.53-2.61(5H, m), 2.80(2H, t, J=6.9Hz), 4.08(2H, t, J=6.9Hz), 6.79-6.84(1H, m), 6.91(1H, s), 7.01-7.07(3H, m), 7.26(1H, dd, J=2.9, 11.2Hz), 7.88(2H, d, J=9.0Hz), 8.05-8.16(1H, m), 8.18(1H, brs), 8.28(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 6 5 7 - 1

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 40

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 490 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 248 mg、2, 6-ルチジン 0.208 ml、N-メチルピロリジン 1 ml を加え 130℃ にて 24 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 472 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) -0.08(9H, s), 0.87(2H, t, J=7.4Hz), 3.63(2H, t, J=7.4Hz), 5.20(2H, s), 5.61(2H, s), 6.83(1H, s), 7.00-7.80(11H, m), 8.30(1H, t, J=8.6Hz), 8.40(1H, s).

製造例 6 5 7 - 2

4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルアミン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 470 mg に鉄粉 400 mg、塩化アンモニウム 1 g、エタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 10 ml を加え 85℃ にて 3 時間攪拌した。室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 263 mg を得た。

10

MS Spectrum(ESI): 557(M+1).

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s), 0.85(2H,t,J=8.9Hz), 3.61(2H,t,J=8.9Hz), 5.09-5.13(2H,m), 5.19(2H,s), 5.59(2H,s), 6.60(1H,s), 6.79-6.73(2H,m), 7.03(1H,d,J=11.5Hz), 7.16(2H,d,J=9.6Hz), 7.32-7.50(5H,m), 7.70(2H,d,J=9.6Hz), 8.40(1H,s).

製造例 657-3

N-(4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニルアミン 261 mg をジメチルホルムアミド 3 ml に溶かし、ピリジン 0.053 ml、クロロ炭酸フェニル 0.082 ml を加え室温で 2 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0.081 ml を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 265 mg を得た。

20

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.09(9H,s), 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 0.87(2H,t,J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H,t,J=7.5Hz), 5.20(2H,s), 5.60(2H,s), 6.61(1H,s), 6.68-6.72(1H,m), 7.04(1H,d,J=8.3Hz), 7.18(2H,d,J=9.0Hz), 7.28(1H,dd,J=3.4,11.7Hz), 7.32-7.53(5H,m), 7.72(2H,d,J=9.0Hz), 8.10(1H,t,J=8.2Hz), 8.18(1H,brs), 8.40(1H,s).

製造例 657-4

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

30

1-(4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルウレア 263 mg をエタノール 7 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 30 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 160 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)-0.08(9H,s), 0.39-0.43(2H,m), 0.61-0.68(2H,m), 0.86(2H,t,J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H,t,J=7.5Hz), 5.58(2H,s), 6.63(1H,s), 6.78-6.82(1H,m), 6.90(2H,d,J=8.6Hz), 7.01-7.07(1H,m), 7.28(1H,dd,J=3.3,11.9Hz), 7.60(2H,d,J=8.6Hz), 8.06-8.13(1H,m), 8.19(1H,brs), 8.40(1H,s).

40

製造例 657-5. N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア 100 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 110 mg、炭酸カリウム 126 mg を

50

加え、80℃で15時間撹拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノー酢酸エチル）に付し、表題化合物67mgを得た。

MS Spectrum(ESI):649(M+1).

実施例 6 5 8

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア 63mg から実施例 6 5 7 と同様の方法で表題化合物 30mg を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆)0.38-0.43(2H,m),0.60-0.69(2H,m),1.65-1.72(4H,m),2.45-2.70(7H,m,covered by DMSO peak),3.90-4.10(3H,m),4.96(1H,brs)6.91(1H,s),6.76-6.80(1H,m),7.01-7.07(3H,m),7.26(1H,dd,J=10.9,2.4Hz),7.88(2H,d,J=9.1Hz),8.06-8.14(1H,m),8.15(1H,brs.),8.28(1H,s.)12.60(1H,brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 6 5 8-1

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア 89mg をジメチルホルムアミド 2ml に溶かし p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 111mg (3当量)、炭酸カリウム 112mg (5当量)を加え、65℃で終夜撹拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド 1.8ml 分)そこへピロリジン 0.1ml を加え、65℃で3時間撹拌した。その後水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノー酢酸エチル）に付し、表題化合物 63mg を得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1).

実施例 6 5 9

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア 5mg から実施例 6 5 7 と同様の方法で表題化合物 1mg を得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1).

中間体は以下のように合成した。

製造例 6 5 9-1

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-4-イルオキシ)-2-フェニル)ウレア 89 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 111 mg (3当量)、炭酸カリウム 112 mg (5当量)を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド 0.2 ml 分)そこへテトラヒドロフラン 1 ml ジエチルアミン 0.4 ml を加え、65℃で30時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):679(M+1).

実施例 660

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート (2.218g, 4.28mmol) にメタノール (30ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物 (2.121g, 4.21mmol, 98.3%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.43(9H, m), 0.67(2H, m), 2.57(1H, m), 5.40(2H, s), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.21(1H, d, J=2.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32-7.44(3H, m), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.56(2H, d, J=6.8Hz), 7.60(1H, s), 8.00(1H, s), 8.28(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.57(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 661

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (2ml), トリエチルアミン (1ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (1.11g, 2.52mmol) を順次室温にて加えた後、6時間攪拌した。反応液に水を加えて結晶を析出させ、ろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥することにより、表記化合物 (988mg, 1.91mmol, 91.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(3H, d, J=4.4Hz), 5.42(2H, s), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.30-7.55(7H, m), 7.96(1H, s), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.38(1H, q, J=4.4Hz), 8.49(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 662

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) と 2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 661 と同様な手法により表記化合物 (1.022g, 1.92mmol, 91.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.04(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.25-3.31(2H, m), 5.39(2H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32-7.44(3H, m), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.56(2H, d, J=7.2Hz), 7.59(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, t, J=7.2Hz), 8.49(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 663

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミ

ノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (983mg, 1.90mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (811mg, 1.90mmol, 定量的) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 2.85(3H, s), 6.32(1H, br), 7.18-7.24(4H, m), 7.45(1H, s), 7.96(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.51(1H, m), 8.81(1H, s).

実施例 6 6 4

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド 10

N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (1.016g, 1.91mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (845mg, 1.91mmol, 定量的) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.36(2H, m), 6.41(1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.35(4H, m), 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.97(1H, s), 8.27(1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.60(1H, d, J=5.2Hz), 8.88(1H, s), 12.68(1H, br).

実施例 6 6 5

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - (3 - (1 - ピロリジノ)プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド 20

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (213.4mg, 0.50mmol) と 1 - (3 - クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (78.4mg, 0.146mmol, 29.1%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.68(4H, m), 1.99(2H, m), 2.44(4H, m), 2.54-2.59(3H, m), 2.83(3H, d, J=4.8Hz), 4.28(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.96(1H, s), 8.24-8.27(2H, m), 8.53(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

30

実施例 6 6 6

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - (3 - (1 - ピロリジノ)プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (213.4mg, 0.50mmol) と 1 - (3 - クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (85.0mg, 0.154mmol, 30.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 1.68(4H, m), 2.00(2H, m), 2.44(4H, m), 2.53-2.60(3H, m), 3.32-3.36(2H, m), 4.27(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.48(1H, s), 7.96(1H, s), 8.24-8.27(2H, m), 8.51(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz).

40

実施例 6 6 7

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (426.9mg, 1.00mmol) と ((2R)オキシラン-2-イル)メチル 4 - メチル - 1 - ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (230.0mg, 0.476mmol, 47.6%) を淡黄色結晶と

50

して得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 2.56(1H, m), 2.79-2.90(2H, m), 2.84(3H, d, J=4.4Hz), 3.47(1H, m), 4.16(1H, dd, J=6.0, 11.6Hz), 4.63(1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 7.97(1H, s), 8.24-8.28(2H, m), 8.53(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (440.9mg, 1.00mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (235.4mg, 0.474mmol, 47.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.15(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 2.82(1H, m), 2.89(1H, m), 3.28-3.36(2H, m), 3.48(1H, m), 4.17(1H, dd, J=2.0, 11.2Hz), 4.62(1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 7.97(1H, s), 8.24-8.30(2H, m), 8.52(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 9

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (225mg, 0.466mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5.0ml) に溶解させ、ピロリジン (1.0ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95: 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (164.5mg, 0.297mmol, 63.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.67(4H, m), 2.48-2.59(6H, m), 2.66(1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 4.05(1H, m), 4.16(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.34(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.24(1H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.50(1H, q, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 6 7 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (230mg, 0.463mmol) から実施例 6 6 9 と同様の手法により、表記化合物 (146.0mg, 0.257mmol, 55.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 1.67(4H, m), 2.47-2.58(6H, m), 2.68(1H, dd, J=6.8, 12.0Hz), 3.30-3.40(2H, m), 4.04(1H, m), 4.19(1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.33(1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.18(1H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.53(1H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

実施例 6 7 0-1

N-(4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリンカルボニル)アミノ)フェノキシ)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

10

20

30

40

50

ノリル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (4 - ピペリジルメトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) - 2-フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア 320mg をテトラヒドロフラン 20ml に懸濁しホルムアルデヒド (37% 水溶液) 1ml、酢酸 80mg、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 280mg を室温攪拌下で加えた。20 分間攪拌した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチル：メタノール = 20 : 1 の混合溶媒でシリカゲルを良く洗った。有機溶媒を合わせ減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え濾取し 130mg の淡黄色固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.35-0.45(2H, m), 0.59-0.69(2H, m), 1.32-1.46(2H, m), 1.71-1.89(5H, m), 2.14(3H, s), 2.49-2.59(1H, m), 2.74-2.84(2H, m), 4.12(2H, d, J=5.2Hz), 6.56(1H, d, J=5.2Hz), 6.80(1H, s), 7.07(1H, d, J=9.2Hz), 7.31(1H, d, J=11.2Hz), 7.55(1H, s), 8.16-8.27(2H, m), 8.69(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 670-1-1

tert-ブチル 4 - ((4 - (4 - アミノ - 3-フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリル) オキシ) メチル) - 1-ピペリジンカルボキシレート

4 - (4 - アミノ - 3-フルオロフェノキシ) - 7-ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボニトリル 500mg、tert-ブチル 4 - (プロモメチル) - 1-ピペリジンカルボキシレート 50mg、炭酸カリウム 700mg、ジメチルホルムアミド 5ml を 60℃ で 2 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液にシリカゲルを加え、減圧留去して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを充填しカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで 1 : 2 ついで 1 : 3 ついで酢酸エチル) を行った。423mg の褐色油状物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.75-1.83(2H, m), 1.98-2.10(1H, m), 2.67-2.88(2H, m), 3.94-4.05(2H, m), 4.15(2H, d, J=6.4Hz), 5.25(2H, bs), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.83-6.88(2H, m), 7.06-7.7.11(1H, m), 7.55(1H, s), 8.69(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz).

製造例 670-1-2

tert-ブチル 4 - ((6 - シアノ - 4 - (3-フルオロ - 4 - ((フェノキシカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - キノリル) オキシ) メチル) - 1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4 - ((4 - (4 - アミノ - 3-フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - キノリル) オキシ) メチル) - 1-ピペリジンカルボキシレート 253mg、ピリジン 0.17ml、テトラヒドロフラン 10ml を氷冷攪拌し、フェニル クロロホルメートを滴下した。滴下終了後すぐに冷浴を除き、室温に戻した。15 分攪拌した後水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを充填しカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで 1 : 2 ついで酢酸エチル) で精製した。黄色粉末 490mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.75-1.83(2H, m), 1.98-2.10(1H, m), 2.70-2.85(2H, m), 3.95-4.04(2H, m), 4.16(2H, d, J=6.0Hz), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.16-7.28(4H, m), 7.38-7.46(3H, m), 7.59(1H, s), 7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 8.8Hz), 8.72(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.2Hz), 10.02(1H, brs).

製造例 670-1-3

tert-ブチル 4 - ((6 - シアノ - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) - 3-フルオロフェノキシ) - 7 - キノリル) オキシ) メチル) - 1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4 - ((6 - シアノ - 4 - (3-フルオロ - 4 - ((フェノキシカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - キノリル) オキシ) メチル) - 1-ピペリジンカルボ

キシレート490mg、シクロプロピルアミン0.72ml、テトラヒドロフラン5mlを60℃で35分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール＝20：1）で精製した。淡黄色固体340mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.37-0.44(2H, m), 0.59-0.69(2H, m), 1.29-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.77-1.84(2H, m), 1.99-2.11(1H, m), 2.39-2.59(1H, m), 2.59-2.87(2H, m), 3.96-4.04(2H, m), 4.16(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05-7.11(1H, m), 7.31(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 8.19-8.27(2H, m), 8.71(1H, s), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 670-1-4

N-(4-(6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(6-シアノ-4-(4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート340mgにトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で7分間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水と酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して320mgの淡黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 0.37-0.44(2H, m), 0.59-0.69(2H, m), 1.47-1.59(2H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.14-2.25(1H, m), 2.47-2.57(3H, m), 2.87-2.98(2H, m), 4.19(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05-7.10(1H, m), 7.31(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 8.11(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$), 8.28(1H, s), 8.73(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.74(1H, s).

実施例 671

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドメチルエステル

実施例 11と同様にしてフェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(0.9g)をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物(0.6g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.05(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07-3.15(2H, m), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.52(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.58(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.08(1H, m), 7.31(1H, dd, $J=2.8\text{Hz}, J=12\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 8.21(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.33(1H, br s), 8.55(1H, s), 8.67(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 671-1

メチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 7と同様の操作により、4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(2.51g)からメチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(2.44g)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.83(3H, s), 3.99(3H, s), 6.93(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.30-7.33(1H, m), 7.58(1H, m), 7.65-7.69(1H, m), 8.27-8.31(1H, m), 8.44(1H, s), 8.81(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$)

製造例 671-2

メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 8と同様の操作により、メチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(2.40g)からメチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(1.54g)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 5.21(2H, brd), 6.46(1H, d, $J=5$

10

20

30

40

50

.11Hz), 6.85-6.86(2H, m), 7.09(1H, d, J=11.9Hz), 7.49(1H, s), 8.55(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.1Hz).

製造例 6 7 1-3

フェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の操作により、メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g) から、フェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.87 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.98(3H, s), 4.05(3H, s), 6.49(1H, d, J=5.3Hz), 7.03-7.05 (2H, m), 7.22-7.28(4H, m), 7.50(1H, s), 8.25(1H, brs), 8.67(1H, d, J=5.1Hz), 8.77(1H, s).

実施例 6 7 2

4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 1 1 と同様にしてフェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (0.5 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41(2H, m), 0.60-0.66(2H, m), 2.51-2.57(1H, m), 3.47(3H, s), 3.59(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 6.79-6.82(1H, m), 7.05-7.10(1H, m), 7.32(1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.51(1H, s), 8.17-8.24(2H, m), 8.55(1H, s), 8.30(1H, d, J=5.6Hz).

実施例 6 7 3

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル (600 mg) を加水分解し、表記化合物 (210 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05(3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15(2H, m), 3.96(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.77(1H, t, J=5.6Hz), 7.03-7.09(1H, m), 7.31(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.50(1H, s), 8.21(1H, t, J=9.2Hz), 8.45(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 4

4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル (500 mg) を加水分解し、表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.43(2H, m), 0.61-0.67(2H, m), 2.51-2.58(1H, m), 3.95(3H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.83(1H, d, J=2.8Hz), 7.05-7.09(1H, m), 7.31(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.47(1H, s), 8.20(1H, t, J=9.2Hz), 8.22-8.26(1H, m), 8.46(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 5

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メトキシアミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (65 mg) をメトキシルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物 (21 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05(3H, t, J=7.2Hz), 3.08-3.15(2H, m), 3.73(3H, s), 3.97(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.56-6.61(1H, m), 7.02-7.07(1H, m), 7.30(1H, dd, J=2.4Hz, J

=11.6Hz), 7.48(1H, s), 8.22(1H, t, J=9.2Hz), 8.33(1H, brs), 8.41(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 11.44(1H, brs).

実施例 6 7 6

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド cis-(2-フルオロシクロプロピル) アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (20 mg) を cis-(2-フルオロシクロプロピル) アミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物 (9 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05(3H, t, J=7.2Hz), 1.04-1.18(2H, m), 2.87-2.95(1H, m), 3.08-3.15(2H, m), 3.99(3H, s), 4.69-4.74(0.5H, m), 4.86-4.90(0.5H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.58(1H, t, J=5.2Hz), 7.02-7.07(1H, m), 7.30(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51(1H, s), 8.21(1H, t, J=9.2Hz), 8.31-8.35(1H, m), 8.45(1H, d, J=4Hz), 8.50(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 7

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-エトキシエチル) -アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (50 mg) をエトキシエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物 (18 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05(3H, t, J=7.2Hz), 1.13(3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15(2H, m), 3.46-3.57(6H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.58(1H, t, J=5.2Hz), 7.02-7.07(1H, m), 7.30(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51(1H, s), 8.21(1H, t, J=9.2Hz), 8.31-8.35(1H, m), 8.44(1H, t, J=5.2Hz), 8.61(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 8

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (40 mg) をシアノエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物 (29 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05(3H, t, J=7.2Hz), 2.78(2H, t, J=6.4Hz), 3.07-3.15(2H, m), 3.52-3.58(2H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 6.56-6.61(1H, m), 7.02-7.07(1H, m), 7.30(1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.52(1H, s), 8.21(1H, t, J=9.2Hz), 8.33(1H, brs), 8.59(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.72(1H, t, J=6Hz).

実施例 6 7 9

1-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-3-エチルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル (2 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (2.1 g) を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト (1 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (0.87 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57(3H, t, J=7.2Hz), 2.20(3H, s), 3.07-3.15(2H, m), 5.43(2H, s), 6.48-6.55(2H, m), 7.02(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08(1H, d, J=2.8Hz), 7.34-7.55(5H, m), 7.68(2H, s), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.70(1H, d, J=5.6Hz), 8.74(1H, s).

実施例 680

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

製造例 301-2 と同様にして N-(4-(7-ベンジロキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (0.8 g) をテトラヒドロフラン中、パラジウム-カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 (0.42 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.20(3H, s), 3.07-3.15(2H, m), 6.37(1H, d, J=5.2Hz), 6.52(1H, t, J=5.6Hz), 7.01(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08(1H, d, J=2.8Hz), 7.35(1H, s), 7.68(1H, s), 7.93(1H, d, J=8.8Hz), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.61(1H, s).

10

実施例 681

N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (410 mg) と 4-ブロモエチル-ピペリジン-1-カルボキシリク アシッド tert-ブチル エステルから目的物を得た後、脱保護し表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.43(2H, m), 0.63-0.66(2H, m), 1.44-1.56(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.11-2.20(1H, m), 2.20(3H, s), 2.51-2.58(1H, m), 2.85-2.94(2H, m), 3.15-3.45(2H, m), 4.19(2H, d, J=6.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.79(1H, d, J=2.8Hz), 7.04(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.10(1H, d, J=2.8Hz), 7.62(1H, s), 7.64(1H, s), 7.93(1H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s).

20

実施例 682

N-(4-(6-シアノ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (10 mg) から表記化合物 (3 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44(2H, m), 0.61-0.67(2H, m), 1.38-1.50(2H, m), 1.78-1.85(2H, m), 2.04-2.13(1H, m), 2.20(3H, s), 2.26(3H, br s), 2.48-2.58(1H, m), 2.84-2.99(2H, m), 3.04-3.54(2H, m), 4.15(2H, d, J=6Hz), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 6.82(1H, d, J=2.8Hz), 7.04(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.10(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, s), 7.66(1H, s), 7.93(1H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

30

実施例 683

N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 7 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (410 mg) と 4-ブロモエチル-ピペリジン-1-カルボキシリク アシッド tert-ブチル エステルから目的物を得た後脱保護し、表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.44-1.57(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.11-2.20(1H, m), 2.20(3H, s), 2.88-2.98(2H, m), 3.07-3.14(2H, m), 3.15-3.45(2H, m), 4.19(2H, d, J=6Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.57(1H, t, J=5.6Hz), 7.02(1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, s), 7.73(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, s).

実施例 684

N-(4-(6-シアノ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (15 mg)

50

から表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.38-1.51(2H, m), 1.78-1.86(2H, m), 2.07-2.18(1H, m), 2.20(3H, s), 2.28(3H, br s), 2.89-2.97(2H, m), 3.07-3.15(2H, m), 3.15-3.41(2H, m), 4.15(1H, d, J=6Hz), 6.50(1H, d, J=5.2Hz), 6.58(1H, t, J=5.6Hz), 7.03(1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, s), 7.73(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.8Hz), 8.79(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

実施例 6 9 7

メチル 4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92g, 4.00mmol) 及び 2 M-エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) (4 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.60g, 3.72mmol, 93%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09(3H, t, J=7.4Hz), 3.15(2H, m), 3.87(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.01(1H, t, J=5.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.08(1H, s), 8.28(1H, d, J=9.0Hz), 8.58(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 9 8

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50g, 3.49mmol) にメタノール (14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7ml) を加え、60℃にて90分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物 (1.36g, 3.27mmol, 94%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09(3H, t, J=7.4Hz), 3.15(2H, m), 3.98(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.0Hz), 7.00(1H, t, J=5.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.0Hz), 7.48-7.53(2H, m), 8.08(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.0Hz), 8.54(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.0Hz), 13.12(1H, brs).

実施例 6 9 9

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100ml)、トリエチルアミン (0.250ml) および 1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221mg, 0.500mmol) を順次室温にて加えた後、15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.0mg, 0.184mmol, 74%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 2.85(3H, d, J=4.2Hz), 3.15(2H, m), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.2Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 8.07(1H, s), 8.26(1H, d, J=9.2Hz), 8.36(1H, q, J=4.2Hz), 8.59(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 7 0 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-

メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (90.0mg, 0.203mmol, 81%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09(3H, t, J=7.4Hz), 1.15(3H, t, J=7.2Hz), 3.15(2H, m), 3.28-3.38(2H, m), 4.02(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.4Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.51(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.40(1H, t, J=5.4Hz), 8.54(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 701

N 6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

10

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (83.0mg, 0.182mmol, 73%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58(2H, m), 0.71(2H, m), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 2.87(1H, m), 3.14(2H, m), 3.99(3H, s), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=4.8Hz), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.34(1H, d, J=4.0Hz), 8.42(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 702

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

20

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (52.0mg, 0.117mmol, 47%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09(3H, t, J=7.4Hz), 3.15(2H, m), 3.75(3H, s), 4.00(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 11.45(1H, s).

実施例 703

30

N 6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) と 2-メトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (71.0mg, 0.150mmol, 60%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 3.15(2H, m), 3.30(3H, s), 3.47-3.52(4H, m), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.44(1H, m), 8.62(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

40

実施例 704

N 6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (80.0mg, 0.174mmol, 69%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 3.15(2H, m), 3.59(1H, m), 3.67(1H, m), 4.03(3H, s), 4.51(1H, m), 4.63(1H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.53(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8

50

.58-8.62(2H,m), 8.67(1H,d, J=5.2Hz).

実施例 705

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) と R - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (99.0mg, 0.198mmol, 79%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.62(1H, m), 1.80-2.00(3H, m), 3.15(2H, m), 3.40(2H, m), 3.66(1H, dd, J=3.6, 14.0Hz), 3.81(1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.99(1H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.4Hz), 7.23(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.07(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, t, J=5.6Hz), 8.61(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 706

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (87.0mg, 0.174mmol, 70%) を白色粉末として得た。

実施例 707

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) と 2 - エトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (112mg, 0.239mmol, 95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.16(3H, t, J=6.8Hz), 3.15(2H, m), 3.45-3.56(6H, m), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.01(1H, m), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 8.08(1H, s), 8.27(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.46(1H, m), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.68(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 708

N 6 - イソブトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104mg, 0.250mmol) とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (64.0mg, 0.131mmol, 53%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95(6H, d, J=6.8Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.97(1H, m), 3.15(2H, m), 3.71(2H, d, J=6.8Hz), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, m), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.50(1H, s), 8.08(1H, s), 8.27(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.36(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.2Hz), 11.36(1H, br s).

実施例 709

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、

(2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。次いでジエチルアミン (1ml) を添加し、さらに60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (51.7mg, 0.095mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J=7.2Hz), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60(6H, m), 2.66(3H, d, J=4.8Hz), 3.20-3.40(2H, m), 3.98(1H, m), 4.19(1H, dd, J=5.2, 10.0Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09(1H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.86(1H, q, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 8.10(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.2Hz), 8.54(1H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

実施例 7 1 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 0 9 と同様な手法により表記化合物 (44.5mg, 0.080mmol, 43.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J=7.2Hz), 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60(6H, m), 3.12(2H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.98(1H, m), 4.22(1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.08(1H, d, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.98(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 8.05(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.54(1H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s).

実施例 7 1 1

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R) オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (54.8mg, 0.101mmol, 52.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 1.67(4H, m), 2.40-2.60(5H, m), 2.65-2.71(4H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.05(1H, m), 4.19(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32(1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18(1H, d, J=4.4Hz), 6.52(1H, d, J=4.0Hz), 6.86(1H, q, J=4.8Hz), 7.22(1H, d, J=9.2Hz), 7.47(1H, s), 7.52(1H, s), 8.10(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.2Hz), 8.53(1H, m), 8.65(1H, d, J=4.0Hz), 8.71(1H, s).

実施例 7 1 2

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6

ーキノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 1 1 と同様な手法により表記化合物 (47.3mg, 0.085mmol, 46.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 1.67(4H, m), 2.40-2.60(5H, m), 2.68(1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 3.12(2H, m), 3.35(2H, m), 4.05(1H, m), 4.19(1H, dd, J=6.4, 10.0Hz), 4.32(1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18(1H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 6.98(1H, m), 7.21(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 8.05(1H, s), 8.25(1H, d, J=9.2Hz), 8.53(1H, m), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s).

10

実施例 7 1 3

N-(4-((6-シアノ-7-((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシキノリン (105mg, 0.2583mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解し、フェニル(チアゾール-2-イル)カルバメート (60mg, 0.2712mmol) を加え、85℃で40分間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去したものをアセトンに溶解し、ジエチルエーテルで希釈し、析出した沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (75mg, 0.1408mmol, 54.51%) を得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96(6H, t, J=7.0Hz), 2.41-2.68(6H, m), 3.96(1H, m), 4.21(1H, dd, J=5.2, 10.0Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 4.92(1H, brs), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.27(2H, d, J=9.0Hz), 7.37(1H, d, J=3.6Hz), 7.61(1H, s), 7.63(2H, d, J=9.0Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.15(1H, brs).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 7 1 3-1

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

30

製造例 5 から得られる 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリンを製造例 2 1 の方法に従いベンジル基を脱保護して得た 6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (1.23g, 4.00mmol) を用いて製造例 2 1 と同様にニトロ基を還元して、表記化合物 (0.864g, 3.1160mmol, 77.90%) を黄褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 5.18(2H, brs), 6.36(1H, d, J=5.2Hz), 6.65(2H, d, J=8.4Hz), 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.38(1H, s), 8.60(1H, d, J=5.2Hz), 8.62(1H, s).

製造例 7 1 3-2

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

40

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (277mg, 1.00mmol) をジメチルホルムアミド (3.0ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (40mg, 1.00mmol, 60% in oil) を加えて攪拌した。ここに (2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (228mg, 1.00mmol) を加え、60℃で5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することにより、黄褐色固体として標題化合物 (322mg, 0.97mmol, 97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82(1H, dd, J=2.8Hz), 2.93(1H, dd, J=4.8, 4.8Hz), 3.48(1H, m), 4.17(1H, dd, J=6.6, 12.0Hz), 4.71(1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 5.20(2H, m), 6.49(1H, d, J=

50

5.2Hz), 6.68(2H, d, J=8.8Hz), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s).

製造例 7 1 3-3

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (297 mg, 0.8900 mmol) を用いて製造例 4 2 9-2 と同様の方法により、標題化合物を (105 mg, 0.2583 mmol, 29.02%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.08(6H, t, J=7.0Hz), 1.50-2.50(1H, brs), 2.55-2.76(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.15(1H, m), 4.24(2H, d, J=4.8Hz), 6.46(1H, d, J=5.4Hz), 6.77(2H, d, J=8.8Hz), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.4Hz), 8.69(1H, s).

実施例 7 1 4

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (322mg, 0.966mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (255mg, 1.26mmol) をジメチルスルホキシド (2ml) 中、85℃にて4時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物及びピロリジン (323mg, 4.83mmol) をジメチルホルムアミド (3ml) 中、室温にて15時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (45mg, 0.085mmol, 9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.67(4H, m), 2.40-2.60(5H, m), 2.73(1H, dd, J=6.4, 12.4 Hz), 4.03(1H, m), 4.22(1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.33(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.04(1H, d, J=5.2 Hz), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.12(1H, d, J=3.6Hz), 7.27-7.32(2H, m), 7.38(1H, d, J=3.6Hz), 7.62(3H, m), 8.74(1H, d, J=5.2Hz), 8.77(1H, s), 9.25(1H, brs), 10.73(1H, br s).

実施例 7 1 5

4-{6-シアノ-4-[4-(3-チアゾール-2-イルウレイド)フェノキシ]キノリン-7-イロキシメチル}ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステル

実施例 7 1 3 と同様にして 4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (225 mg) をジメチルスルフォキシド中、チアゾール-2-イルカルバミク アシッド フェニルエステルと共に 80℃で加熱し、表記化合物 (240 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.75-1.84(2H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.66-2.87(2H, m), 3.94-4.04(2H, m), 4.17(2H, d, J=5.6Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.11(1H, d, J=3.2Hz), 7.27(2H, d, J=8.8Hz), 7.37(1H, d, J=3.2Hz), 7.58(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.75(1H, s), 9.14(1H, brs).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 7 1 5-1

4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステル

製造例 7 1 3-2 と同様にして 4-(4-アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシキノリン

10

20

30

40

50

ー6-カルボニトリル (0.32 g) をジメチルホルムアミド中ソジウムヒドリドで処理した後、4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステルと反応させ、表記化合物 (225 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.75-1.82(2H, m), 1.98-2.10(1H, m), 2.62-2.92(2H, m), 3.94-4.03(2H, m), 4.15(2H, d, J=6Hz), 5.16-5.21(2H, m), 6.45(1H, d, J=5.2Hz), 6.65(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s).

実施例 7 1 6

1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

10

製造例 6 7 0-4 と同様にして 4-(6-シアノ-4-(4-(3-チアゾール-2-イル)ウレイド)-フェノキシ)-キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル-エステル (240 mg) をトリフルオロ酢酸で脱保護し表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.46-1.59(2H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.06-2.18(1H, m), 2.78-2.89(2H, m), 3.08-3.38(2H, m), 4.13(2H, d, J=6Hz), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 7.07(1H, d, J=3.2Hz), 7.20(2H, d, J=9.2Hz), 7.36(1H, d, J=3.2Hz), 7.57(1H, s), 7.68(2H, d, J=9.2Hz), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s), 9.82(1H, br).

実施例 7 1 7

1-(4-(6-シアノ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

20

実施例 6 7 0 と同様にして 1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン)-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア (220 mg) から表記化合物 (51 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.48(2H, m), 1.75-1.85(2H, m), 1.89-1.96(1H, m), 2.18(3H, brs), 2.79-2.86(2H, m), 3.18-3.38(2H, m), 4.15(2H, d, J=5.6Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.10(1H, d, J=3.2Hz), 7.27(2H, d, J=9.2Hz), 7.37(1H, d, J=3.2Hz), 7.58(1H, s), 7.63(2H, d, J=9.2Hz), 8.72(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s), 9.20(1H, br).

実施例 7 1 8

N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル)-N'-エチルウレア

30

エチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.5 ml) に加え、ここに (4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル)カーバミックアシッド フェニルエステル (25 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (5.0 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 3.10-3.18(2H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.07(1H, m), 7.51-7.63(3H, m), 7.74(1H, brs), 7.82-7.88(2H, m), 8.06-8.13(1H, m), 8.66-8.70(2H, m)

実施例 7 1 9

40

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-メチルウレア

メチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (1.00 ml) に [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシッド フェニルエステル (25 mg) を加え、10 分間攪拌した。析出した結晶を濾取しテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物 (10 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.68(3H, d, J=4.0Hz), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 6.87-6.94(1H, m), 7.51-7.63(3H, m), 7.75(1H, brs), 7.86(1H, brs), 7.90(1H, brs), 8.03-8.09(1H, m), 8.66-8.70(2H, m)

実施例 7 2 0

50

N-〔4-〔7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ〕-2,3-ジメチルフェニル〕-N'-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (10 ml) にシクロプロピルアミン (1 ml) を加え、ここに (4-〔7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ〕-2,3-ジメチルフェニル) カーバミック アシッド フェニルエステル (1.99 g) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。ここに水 (30 ml) と酢酸エチル (30 ml) とを加え、析出した結晶を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して表題化合物 (1660 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.45(2H,m), 0.62-0.67(2H,m), 2.03(3H,s), 2.16(3H,s), 2.52-2.59(1H,m), 5.47(2H,s), 6.33(1H,d, J=5.2Hz), 6.68-6.74(1H,m), 7.00(1H,d, J=8.8Hz), 7.35-7.49(3H,m), 7.52-7.73(5H,m), 8.69(1H,d, J=5.2Hz), 8.76(1H,s)

10

出発物は以下の 2 工程で合成した。

製造例 720-1

4-〔4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ〕-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

東京化成より購入した 4-アミノ-2,3-キシレノール (2.80 g) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解させ、室温にて 60% 水素化ナトリウム (816 mg) を徐々に加えて 20 分間攪拌した。7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (3.0 g) を加えて、100℃にて 4 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄して、表記化合物 (1.72 g) を淡褐色結晶として得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.91(3H,s), 2.10(3H,s), 4.83-4.91(2H,m), 5.44(2H,s), 6.30(1H,d, J=5.2Hz), 6.60(1H,d, J=8.4Hz), 6.73-6.79(1H,m), 7.33-7.47(3H,m), 7.51-7.58(2H,m), 7.67(1H,s), 8.65(1H,d, J=5.2Hz), 8.80(1H,s)

製造例 720-2

〔4-〔7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ〕-2,3-ジメチルフェニル〕カーバミック アシッド フェニルエステル

4-〔4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ〕-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (1.72 g) より製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物 (1.99 g) を淡褐色結晶として得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.02(3H,s), 2.13(3H,s), 5.36(2H,s), 6.32(1H,d, J=5.2Hz), 6.78(1H, brs), 7.00(1H,d, J=8.8Hz), 7.20-7.80(12H,m), 8.62(1H,d, J=5.2Hz), 8.78(1H,s)

実施例 721

N-〔2,3-ジメチル-4-〔6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N'-シクロプロピルウレア

N-〔4-〔7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ〕-2,3-ジメチルフェニル〕-N'-シクロプロピルウレア (1600 mg) をテトラヒドロフラン (400 ml) に加え、さらにパラジウム-炭素 (2000 mg) を加えて水素気流下で室温終夜攪拌した。パラジウム-炭素を濾過により除去し、ジメチルホルムアミドで洗浄の後、濾液を減圧濃縮して表記化合物 (827 mg) を得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.46(2H,m), 0.62-0.67(2H,m), 2.03(2H,s), 2.16(3H,s), 2.54-2.60(1H,m), 6.20(1H,d, J=5.2Hz), 6.68(1H,d, J=3.2Hz), 7.00(1H,d, J=8.8Hz), 7.39(1H, brs), 7.65(1H,d, J=8.8Hz), 7.69(1H,s), 8.59(1H,d, J=5.2Hz), 8.71(1H,s)

実施例 722

N-〔4-〔6-シアノ-7-〔3-ピロリジン-1-イルプロポキシ〕キノリン-4-イルオキシ〕-2,3-ジメチルフェニル〕-N'-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (2 ml) に実施例 721 で合成した N-〔2,3-ジメチル-4-〔6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ〕フェニル〕-N'-シクロプロピルウレア (100 mg)、1-〔3-クロロプロピル〕ピロリジン塩酸塩 (95 mg)、炭酸カリウム (150 mg) を加え、60℃で 7 時間加熱した。この反応溶液に水

50

を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物（49 mg）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.59-0.66(2H, m), 1.64-1.71(4H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 2.40-2.60(7H, m), 4.33(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.30(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.82(1H, brs), 6.99(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 7.64(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69(1H, brs), 8.67(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.80(1H, s).

実施例 7 2 3

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

10

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン (2.0 ml) とピロリジン (0.20 ml) を加えて 60℃ で 2 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (18 mg) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.65-1.73(4H, m), 2.03(3H, s), 2.16(2H, s), 2.45-2.70(7H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, $J=10.4, 5.6\text{Hz}$), 4.32(1H, dd, $J=10.4, 3.6\text{Hz}$), 5.04(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.32(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.67-6.72(1H, m), 7.02(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61-7.72(3H, m), 8.69(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.82(1H, s).

20

出発物は以下のように合成した。

製造例 7 2 3-1

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2,3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル)-N'-シクロプロピルウレア (476 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に加え、ここに p-トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (365 mg)、炭酸カリウム (340 mg) を加え、50℃ で 4 時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物 (270 mg) を淡黄色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52-2.60(1H, m), 2.80-2.96(2H, m), 3.45-3.52(1H, m), 4.18(1H, dd, $J=11.6, 6.4\text{Hz}$), 4.73(1H, dd, $J=11.6, 2.0\text{Hz}$), 6.34(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.69-6.74(1H, m), 7.01(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61-7.75(2H, m), 7.95(1H, brs), 8.70(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.85(1H, s).

実施例 7 2 4

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (80 mg) にテトラヒドロフラン (2.0 ml) とピペリジン (0.20 ml) を加えて 60℃ で 4 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (50 mg) を淡褐色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, $J=10.4, 5.6\text{Hz}$), 4.32(1H, dd, $J=10.4, 3.6\text{Hz}$), 4.95(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.32(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62-7.70(2H, m), 7.73(1H, brs), 8.69(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.82(1H, s).

実施例 7 2 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロ

50

ポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (80 mg) にテトラヒドロフラン (2.0 ml) とジエチルアミン (0.50 ml) を加えて 60℃ で 6 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (32 mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.46(2H,m), 0.62-0.69(2H,m), 0.98(6H,t, J=7.2Hz), 2.03(3H,s), 2.16(3H,s), 2.40-2.70(7H,m), 3.90-4.02(1H,m), 4.22(1H,dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H,dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H,d, J=4.0Hz), 6.32(1H,d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H,m), 7.02(1H,d, J=8.8Hz), 7.61-7.70(2H,m), 7.72(1H,brs), 8.69(1H,d, J=5.6Hz), 8.82(1H,s). 10

実施例 7 2 6

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ(4-(メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド (870mg, 1.94mmol) 及びピリジン (460mg, 5.82mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (456mg, 2.91mmol) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460mg, 0.810mmol) 及び 40% メチルアミン-メタノール溶液 (0.810ml) をジメチルホルムアミド (5ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (359mg, 0.711mmol, 74%) を白色結晶として得た。 20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07(3H,t, J=7.4Hz), 2.68(3H,d, J=4.0Hz), 3.30(2H,m), 5.41(2H,s), 6.54(1H,d, J=5.2Hz), 6.89(1H,m), 7.23(1H,dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.34-7.40(1H,m), 7.40-7.49(3H,m), 7.55-7.60(2H,m), 7.61(1H,s), 8.13(1H,s), 8.25(1H,dd, J=3.2, 9.2Hz), 8.36(1H,t, J=5.2Hz), 8.51(1H,s), 8.66(1H,d, J=5.2Hz). 30

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 7 2 6-1

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド

フェニル 7-ベンジルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (2.32g, 6.25mmol) にチオニルクロリド (10ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (10ml) 及びトリエチルアミン (5ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下に 2 M-エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) (6.25ml, 12.5mmol) を徐々に加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層をアンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチル、次いでジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (723mg, 2.12mmol, 34%) を黄色結晶として得た。 40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H,t, J=7.2Hz), 3.30(2H,m), 5.41(2H,s), 7.34-7.39(1H,m), 7.40-7.46(2H,m), 7.54-7.59(2H,m), 7.66(1H,d, J=4.8Hz), 7.70(1H,s), 8.36(1H,s), 8.42(1H,m), 8.81(1H,d, J=4.8Hz).

製造例 7 2 6-2

N 6-エチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-アミノ-3-クロロフェノール (379mg, 2.64mmol) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (106mg, 2.64mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド (72 50

0mg, 2.11mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層をアンモニア水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(870mg, 1.94mmol, 92%)を褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07(3H, t, J=7.2Hz), 3.30(2H, m), 5.40(2H, s), 5.43-5.49(2H, m), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.24(1H, d, J=2.8Hz), 7.34-7.39(1H, m), 7.41-7.46(2H, m), 7.55-7.60(3H, m), 8.36(1H, t, J=5.2Hz), 8.52(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 7 2 7

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド(870mg, 1.94mmol)及びピリジン(460mg, 5.82mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト(456mg, 2.91mmol)を加えた後、室温にて18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部(460mg, 0.810mmol)及び2 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(4.05ml)をジメチルホルムアミド(5ml)中、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(347mg, 0.669mmol, 83%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03-1.11(6H, m), 3.14(2H, m), 3.30(2H, m), 5.41(2H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.01(1H, m), 7.23(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.34-7.40(1H, m), 7.41-7.49(3H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.61(1H, s), 8.07(1H, s), 8.27(1H, dd, J=3.2, 9.2Hz), 8.36(1H, t, J=5.2Hz), 8.51(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 7 2 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(344mg, 0.681mmol)から実施例 8 3と同様な手法により、表記化合物(253mg, 0.609mmol, 90%)を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 3.38(2H, m), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 6.88(1H, q, J=4.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.31(1H, s), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 8.13(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.89(1H, s).

実施例 7 2 9

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(332mg, 0.640mmol)から実施例 8 3と同様な手法により、表記化合物(247mg, 0.576mmol, 90%)を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 3.14(2H, m), 3.39(2H, m), 6.42(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30(1H, s), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 8.08(1H, s), 8.29(1H, d, J=9.2Hz), 8.61(1H, d, J=5.2Hz), 8.90(1H, s).

実施例 7 3 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フ

エノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol)、tert - ブチル 4 - (ブロモメチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート (80.5mg, 0.289mmol) 及び炭酸カリウム (33.3mg, 0.241mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60℃にて15時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (1ml) 中、室温にて1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2ml) - メタノール (2ml) の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.360ml)、酢酸 (0.070ml) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (36.3mg, 0.579mmol) を室温にて順次加えて15分間撹拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.5mg, 0.109mmol, 57%) を白色結晶として得た。

10

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 1.38(2H, m), 1.72-1.92(5H, m), 2.17(3H, s), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 2.81(2H, m), 3.36(2H, m), 4.11(2H, d, J=6.0Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 6.87(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 8.12(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.50(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz).

20

実施例 7 3 1

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol)、tert - ブチル 4 - (ブロモメチル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート (75.9mg, 0.273mmol) 及び炭酸カリウム (31.4mg, 0.228mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60℃にて15時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (1ml) 中、室温にて1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2ml) - メタノール (2ml) の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.340ml)、酢酸 (0.070ml) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (34.3mg, 0.546mmol) を室温にて順次加えて15分間撹拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (58.1mg, 0.108mmol, 59%) を白色結晶として得た。

30

40

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 1.38(2H, m), 1.72-1.92(5H, m), 2.17(3H, s), 2.81(2H, m), 3.14(2H, m), 3.35(2H, m), 4.10(2H, d, J=6.0Hz), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 8.07(1H, s), 8.22-8.29(2H, m), 8.50(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 7 3 2

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メトキシ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (81.0mg, 0.180mmol) 及びピリジン (32.0mg, 0.404mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (42.3mg,

50

0.270mmol)を加えた後、室温にて30分間攪拌した。反応液に2 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(0.270ml)を加え、さらに室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、ジエチルエーテルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(68.5mg, 0.131mmol, 73%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 3.15(2H, m), 3.72(2H, s), 5.40(1H, s), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 7.01(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.53-7.60(3H, m), 8.07(1H, s), 8.27(1H, dd, J=3.2, 9.2Hz), 8.34(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 11.53(1H, br s).

10

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 7 3 2 - 1

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド

フェニル 7 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート(2.32g, 6.25mmol)にチオニルクロリド(10ml)と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に2時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド(20ml)及びトリエチルアミン(20ml)の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下にメトキシルアミン ヒドロクロリド(10.4g, 125mmol)を加えて室温にて18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(392mg, 1.14mmol, 18%)を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.72(3H, s), 5.41(2H, s), 7.32-7.38(1H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.64-7.70(2H, m), 8.22(1H, s), 8.82(1H, d, J=4.8Hz), 11.60(1H, br s).

製造例 7 3 2 - 2

N 6 - メトキシ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール(408mg, 2.84mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(114mg, 2.84mmol)を徐々に加えて30分間攪拌した。N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド(388mg, 1.14mmol)を加え、100℃にて18時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(81.0mg, 0.180mmol, 16%)を淡赤色結晶として得た。

30

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.81(3H, s), 4.22(2H, br s), 5.43(2H, s), 6.68(1H, d, J=6.2Hz), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 6.94(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.16(1H, d, J=2.8Hz), 7.41-7.58(5H, m), 8.14(1H, s), 8.66(1H, d, J=6.2Hz), 9.35(1H, s), 10.19(1H, s).

40

実施例 7 3 3

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド(68.3mg, 0.131mmol)から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物(43.3mg, 0.101mmol, 77%)を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 3.14(2H, m), 3.76(3H, s), 6.43(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, t, J=5.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.34(1H, brs), 7.48(1H, d, J=

50

2.8Hz), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=9.2Hz), 8.60(1H, d, J=5.2Hz), 8.64(1H, s).

実施例 7 3 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

メチルアミンのメタノール溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44(2H, m), 2.62-2.68(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 3.37(3H, s), 3.79(2H, t, J=4.4Hz), 4.39(2H, t, J=4.4Hz), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.55(1H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.35(1H, q, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s).

実施例 7 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44(2H, m), 2.62-2.68(2H, m), 1.15(3H, t, J=7.2Hz), 2.50-2.60(1H, m), 3.27-3.40(2H, m), 3.36(3H, s), 3.79(2H, t, J=4.4Hz), 4.39(2H, t, J=4.4Hz), 6.51(1H, d, J=5.6Hz), 7.18(1H, d, J=2.8Hz), 7.23(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, s), 7.96(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, t, J=4.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.6Hz), 8.68(1H, s).

実施例 7 3 6

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (500mg, 1.60mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピペリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (102.2mg, 0.197mmol, 12.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.37(2H, m), 1.48(2H, m), 1.96(2H, m), 2.34(4H, m), 2.43-2.49(4H, m), 2.56(1H, m), 4.31(2H, m), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.19(1H, d, J=2.8Hz), 7.25(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz), 7.59(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 8.71-8.74(2H, m).

実施例 7 3 7

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[2, 3-d]ピリミジン 250mg に、鉄粉 370mg, 塩化アンモニウム 750mg, エタノール 30ml, 水 3ml を加え 80-85℃ にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後テトラヒドロフランを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体 182mg を得た。この 70mg をトルエン 4ml, アセトニトリル 4ml にリフラックスして溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート (90μl) を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 73mg を得た。

¹H-NMR Spectrum:(DMSO-d₆) 6.72-6.80(1H, m), 7.12(1H, d, J=7.7Hz), 7.22(2H, d, J=7.7Hz), 7.28(1H, dd, J=14.2Hz, 7.1Hz), 7.49(1H, d, J=14.2Hz), 7.52(2H, d, J=7.7Hz), 7.64(1H, dd, J=6.5Hz, 1.5Hz), 7.84(1H, d, J=6.5Hz), 8.60(1H, s), 9.00(1H, s), 9.10(1H, s)

中間体は、以下のようにして合成した。

製造例 7 3 7-1

4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[2, 3-d]ピリミジン

Seans Acad.Sci., Ser.C(1967)264(2)207 に記載の化合物 4-クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジン 302mg に 4-ニトロフェノール 600mg, 炭酸カリウム 1.2g, ジメチルホルムアミド 2ml を加え 130℃ にて 30 時間攪拌した後、室温にして水を加え、

10

20

30

40

50

酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 250 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, d, J=6.1Hz), 8.00(1H, d, J=6.1Hz), 8.35(2H, d, J=8.7Hz), 8.65(1H, s,)

実施例 7 3 8

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 7 3 7 に記載のアミノ体 90 mg から 4-フルオロフェニルイソシアネート (90 μl) を用いて実施例 7 3 7 と同様の方法で表題化合物 92 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.12(2H, t, J=9.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.46(2H, dd, J=9.6Hz, 5.2Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, d, J=6.2Hz), 7.94(1H, d, J=6.2Hz), 8.59(1H, s), 8.89(1H, s), 8.94(1H, s)

実施例 7 3 9

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 7 3 7 に記載の方法と同様にして 4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン 375 mg からアミノ体 310 mg を得た。このアミノ体 135 mg より、実施例 7 3 7 に記載の方法により、3-フルオロフェニルイソシアネート (90 μl) を用いて、表題化合物 250 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.72-7.56(8H, m), 7.65(1H, d, J=6.2Hz), 8.44(1H, d, J=6.2Hz), 8.68(1H, s,), 8.86(1H, s,), 8.95(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 7 3 9-1

4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン

製造例 7 3 7-1 に記載の方法により、Seans Acad.Sci., Ser.C(1967)264(1)100 に記載の化合物 4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン 315 mg から表題化合物 382 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.63-7.69(2H, m), 7.70(1H, d, J=6.1Hz), 8.32-8.38(2H, m), 8.51(1H, d, J=6.1Hz), 8.73(1H, s,)

実施例 7 4 0

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 7 3 9 に記載のアミノ体 150 mg から実施例 7 3 7 と同様の方法により 4-フルオロフェニルイソシアネート (94 μl) を用いて表題化合物 135 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 7.00-7.56(8H, m), 7.65(1H, d, J=6.1Hz), 8.44(1H, d, J=6.1Hz), 8.67(1H, s), 8.73(1H, s), 8.78(1H, s)

実施例 7 4 1

N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メタンスルホニルフェニル)ウレア

W0 97/17329 の方法により得られる 4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン (296mg, 1.00mmol) 及び (3-メタンスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (291mg, 1.00mmol) をジメチルスルホキシド (3ml) 中、85℃にて 2 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=30:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (430mg, 0.871mmol, 87%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.16(3H, s), 4.03(3H, s), 4.05(3H, s), 6.46(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.41(1H, s), 7.50-7.62(6H, m), 7.81(1H, s), 7.93(1H, s), 8.11-8.15(1H, s)

m), 8.48(1H, d, J=5.2Hz).

実施例 7 4 2

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-メチルウレア

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-メチルウレア (125 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に加え、ここに tert-ブチル 4-(ブromoメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (141 mg) と炭酸カリウム (93 mg) とを加え、60℃で3時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (21 mg) を淡黄色結晶として得た。これをトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) に溶解し、10分間室温で攪拌した。ここに水 2 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (16 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.35(4H, m), 1.70-1.80(2H, m), 1.90-2.01(1H, m), 2.66(3H, d, J=4.4Hz), 2.95-3.05(2H, m), 4.12(2H, d, J=6.0Hz), 6.58(1H, d, J=5.2Hz), 6.84-6.92(1H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.59(1H, s), 8.12(1H, s), 8.22-8.28(1H, m), 8.71-8.78(2H, m).

実施例 7 4 3

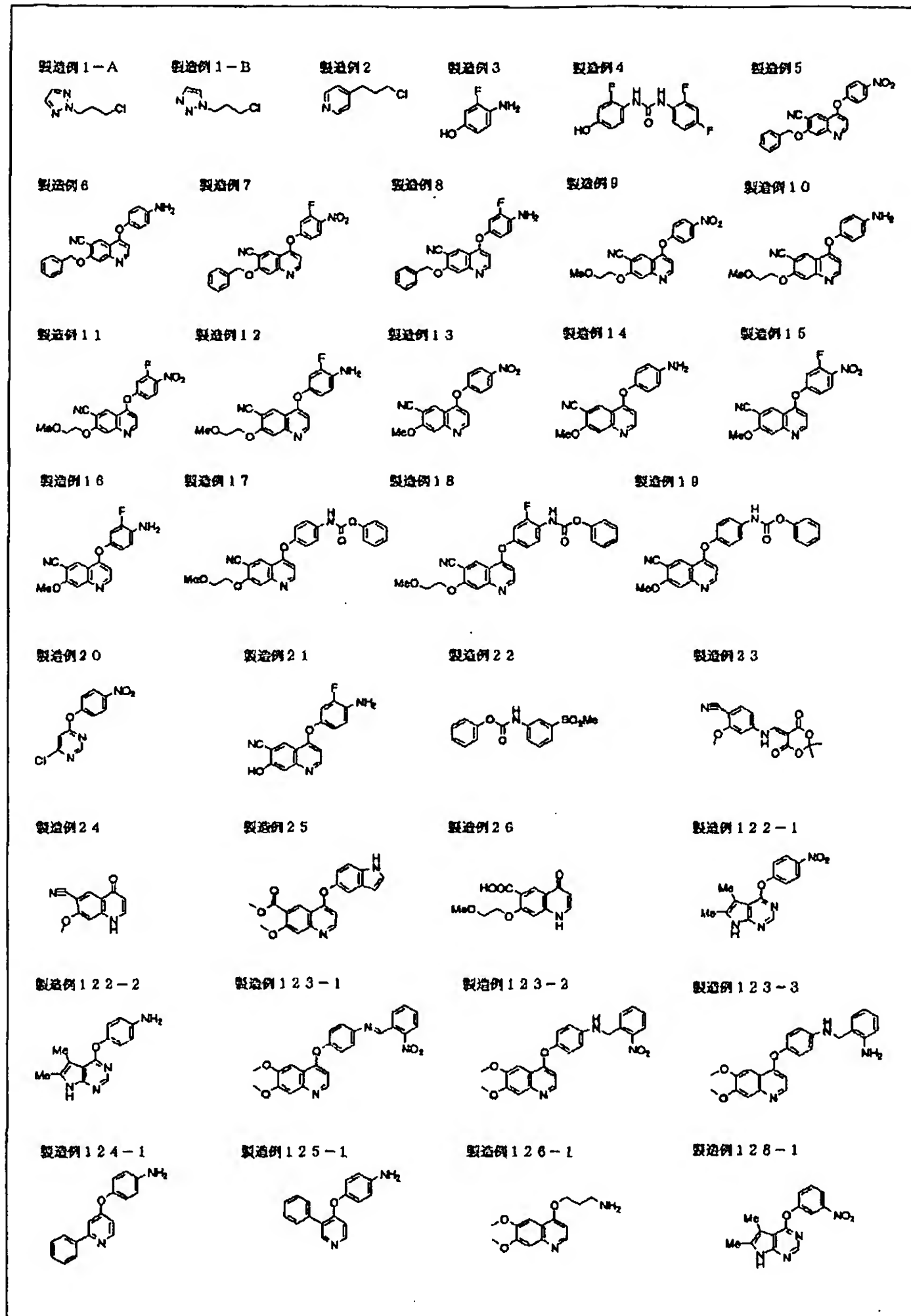
N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-メチルウレア

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-メチルウレア (15 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.03 ml)、酢酸 (0.06 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (5.0 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、溶媒留去して粗生成物を得た。これを酢酸エチルで再結晶し表題化合物 (10 mg) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13-1.47(2H, m), 1.75-1.95(5H, m), 2.17(3H, s), 2.68(3H, s), 2.78-2.87(2H, m), 4.17(2H, d, J=6.0Hz), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.95(1H, brs), 7.22-7.28(1H, m), 7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.61(1H, s), 8.18(1H, brs), 8.22-8.29(1H, m), 8.72-8.77(2H, m).

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表 4 ~ 表 5 1 に示す。

【表 4】

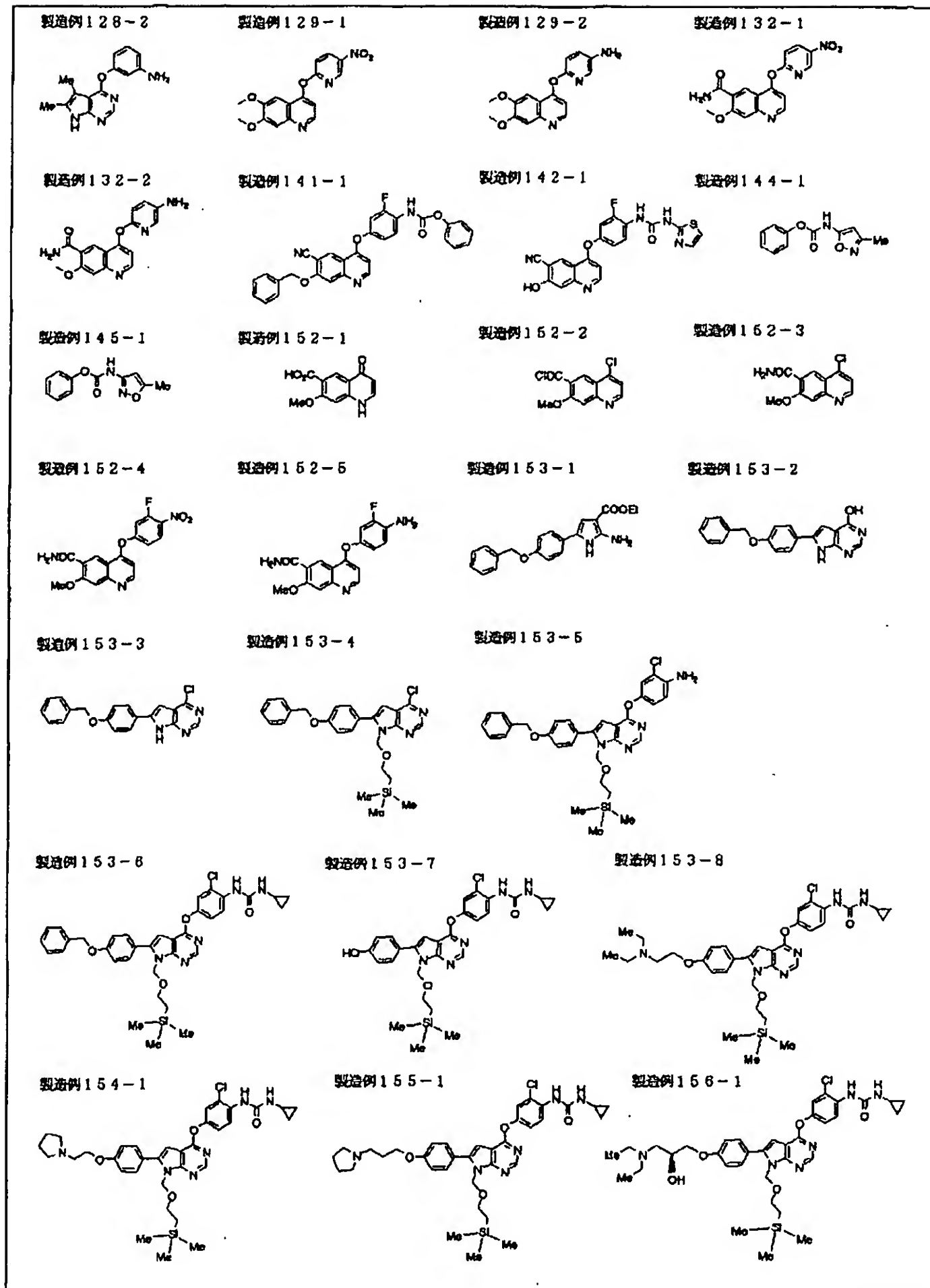


【表 5】

10

20

30

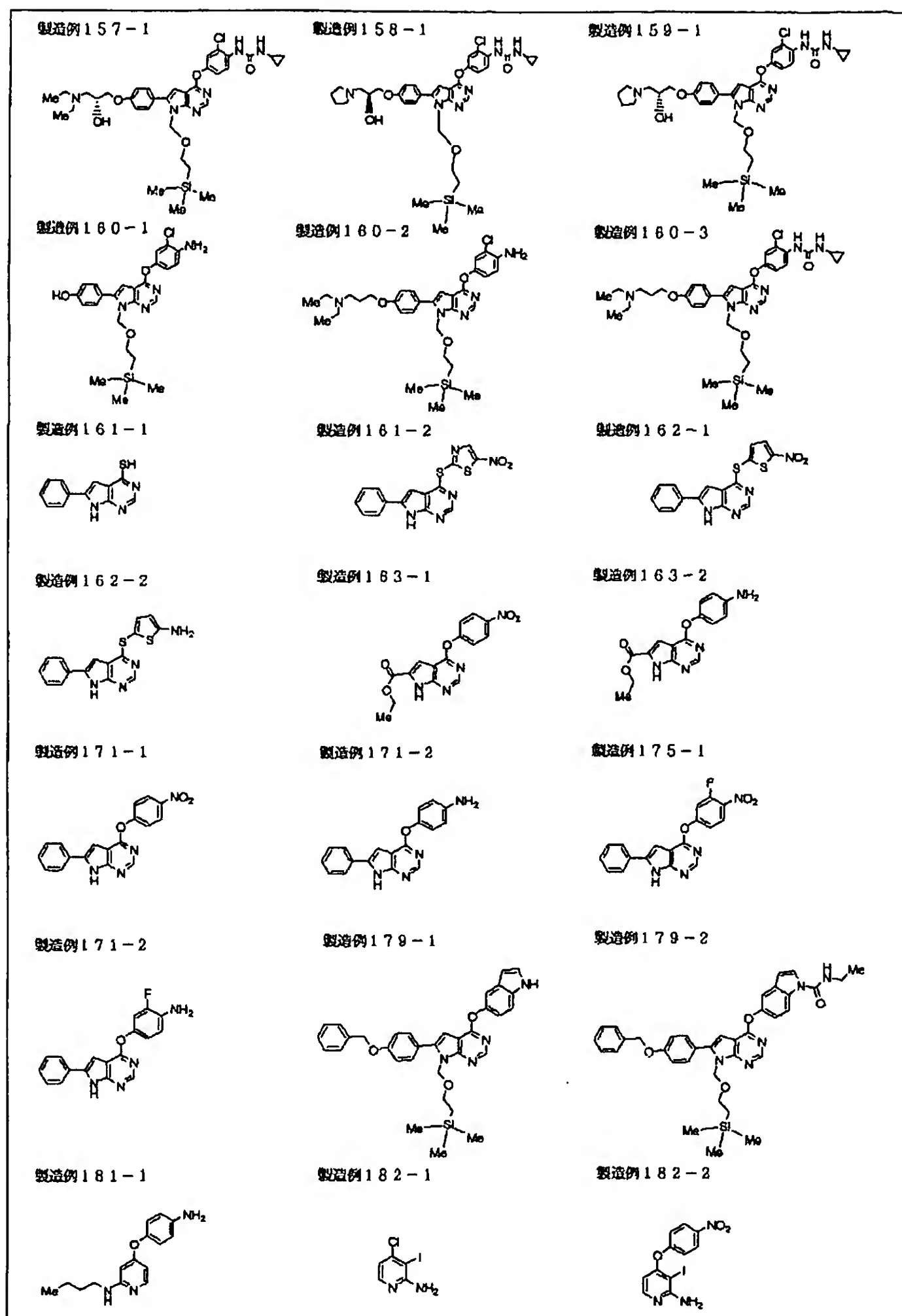


【表6】

10

20

30



【表 7】

10

20

30

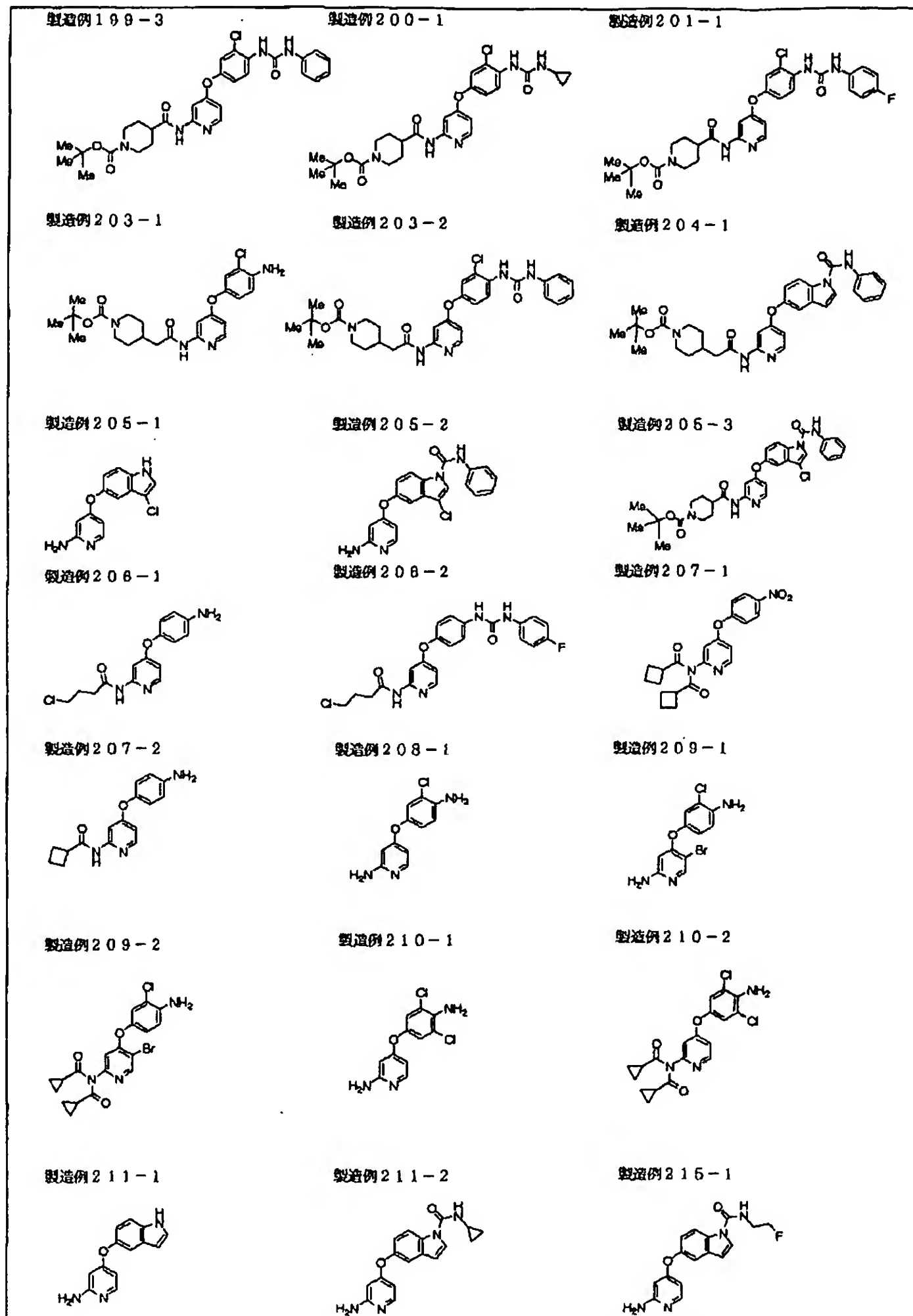
製造例 182-3	製造例 182-4	製造例 183-1
製造例 183-2	製造例 184-1	製造例 184-2
製造例 185-1	製造例 185-2	製造例 185-3
製造例 186-1	製造例 186-2	製造例 186-3
製造例 190-1	製造例 192-1	製造例 193-1
製造例 195-1	製造例 197-1	製造例 197-2
製造例 197-3	製造例 199-1	製造例 199-2

【表 8】

10

20

30



【表 9】

10

20

30

製造例 216-1	製造例 217-1	製造例 217-2
製造例 219-1	製造例 219-2	製造例 222-1
製造例 222-2	製造例 222-3	製造例 222-4
製造例 224-1	製造例 226-1	製造例 226-2
製造例 226-3	製造例 232-1	製造例 235-1
製造例 235-2	製造例 244-1	製造例 244-2
製造例 247-1	製造例 247-2	製造例 247-3

【表 10】

10

20

30

製造例 247-4	製造例 247-5	製造例 248-1
製造例 248-2	製造例 248-3	製造例 249-1
製造例 249-2	製造例 249-3	製造例 249-4
製造例 249-5	製造例 252-1	製造例 252-2
製造例 252-3	製造例 262-1	製造例 263-1
製造例 263-2	製造例 263-3	製造例 267-1
製造例 267-2	製造例 276-1	製造例 276-2

【表 11】

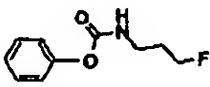
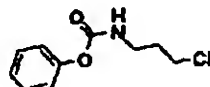
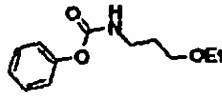
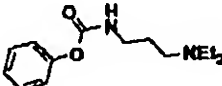
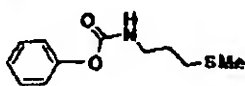
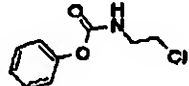
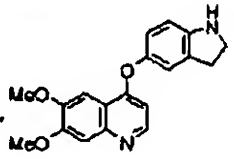
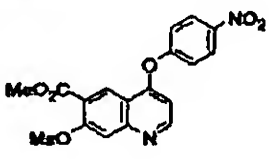
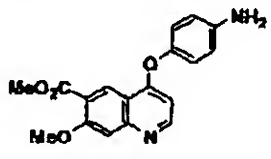
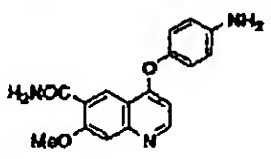
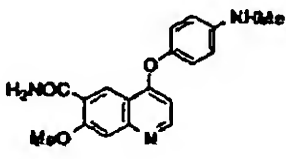
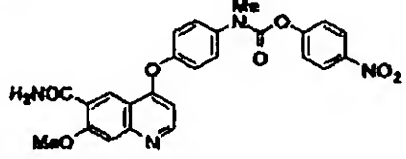
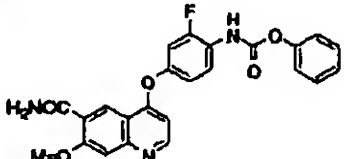
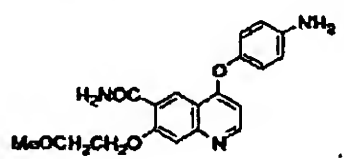
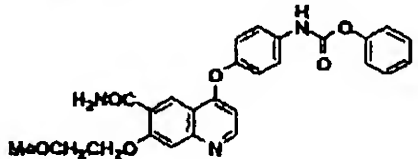
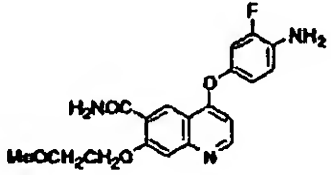
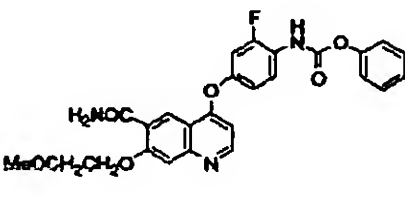
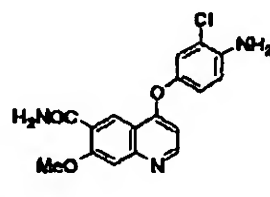
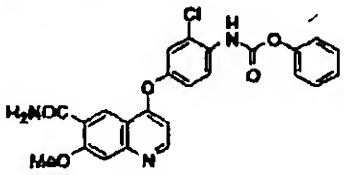
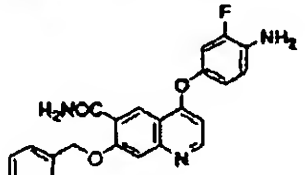
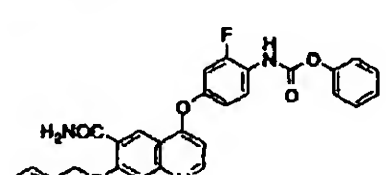
10

20

30

製造例277-1	製造例277-2	製造例280-1
製造例280-2	製造例284-1	製造例287-1
製造例301-1	製造例302-2	製造例302-3
製造例303-1	製造例305-1	製造例307-1
製造例310-1	製造例311-1	製造例313-1
製造例314-1	製造例316-1	製造例318-1
製造例320-1	製造例322-1	製造例323-1

【表12】

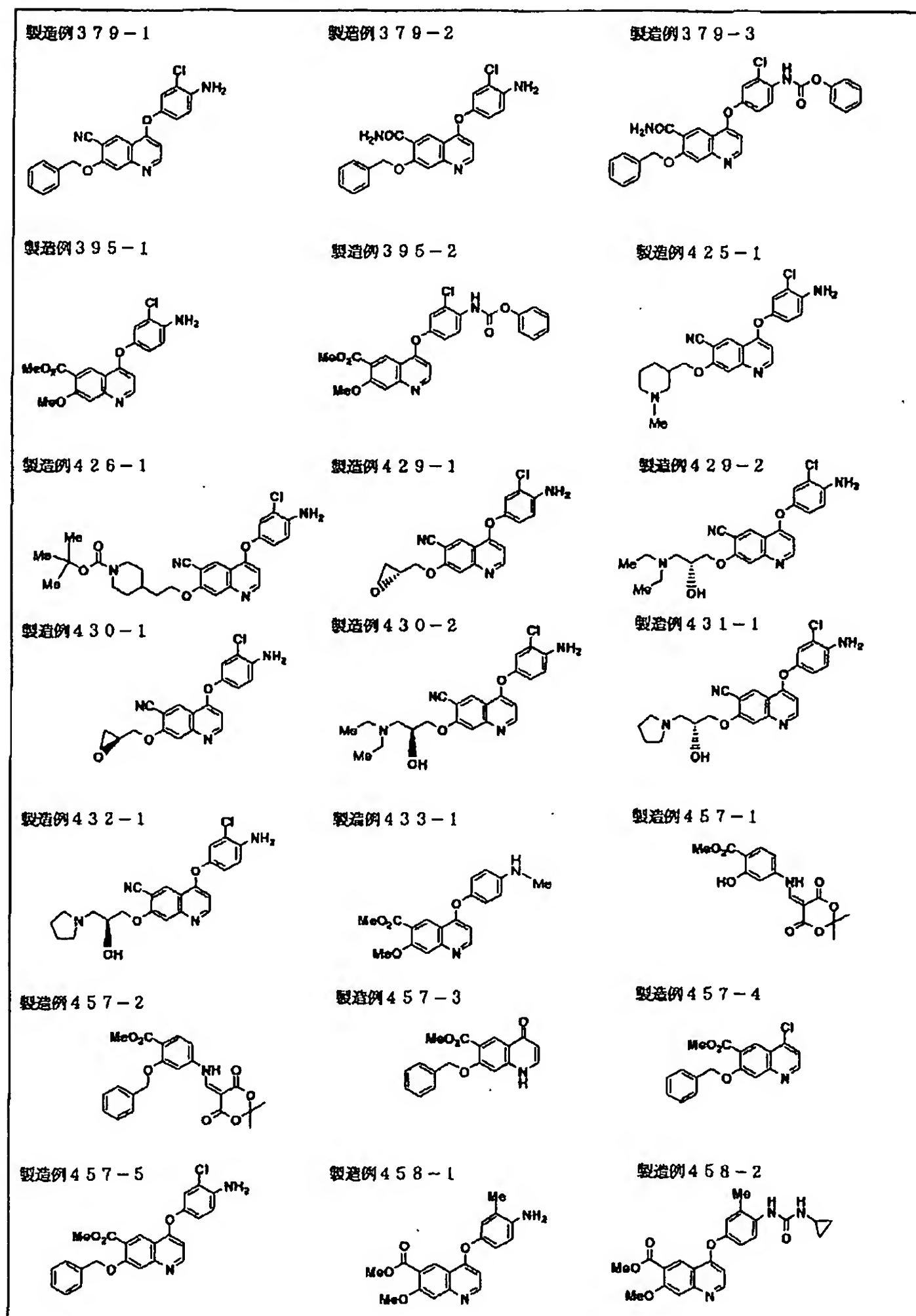
製造例324-1	製造例325-1	製造例326-1
		
製造例327-1	製造例328-1	製造例329-1
		
製造例335-1	製造例339-1	製造例339-2
		
製造例347-1	製造例348-1	製造例350-1
		
製造例353-1	製造例360-1	製造例360-2
		
製造例363-1	製造例363-2	製造例368-1
		
製造例368-1	製造例370-1	製造例370-2
		

【表13】

10

20

30



【表 1 4】

10

20

30

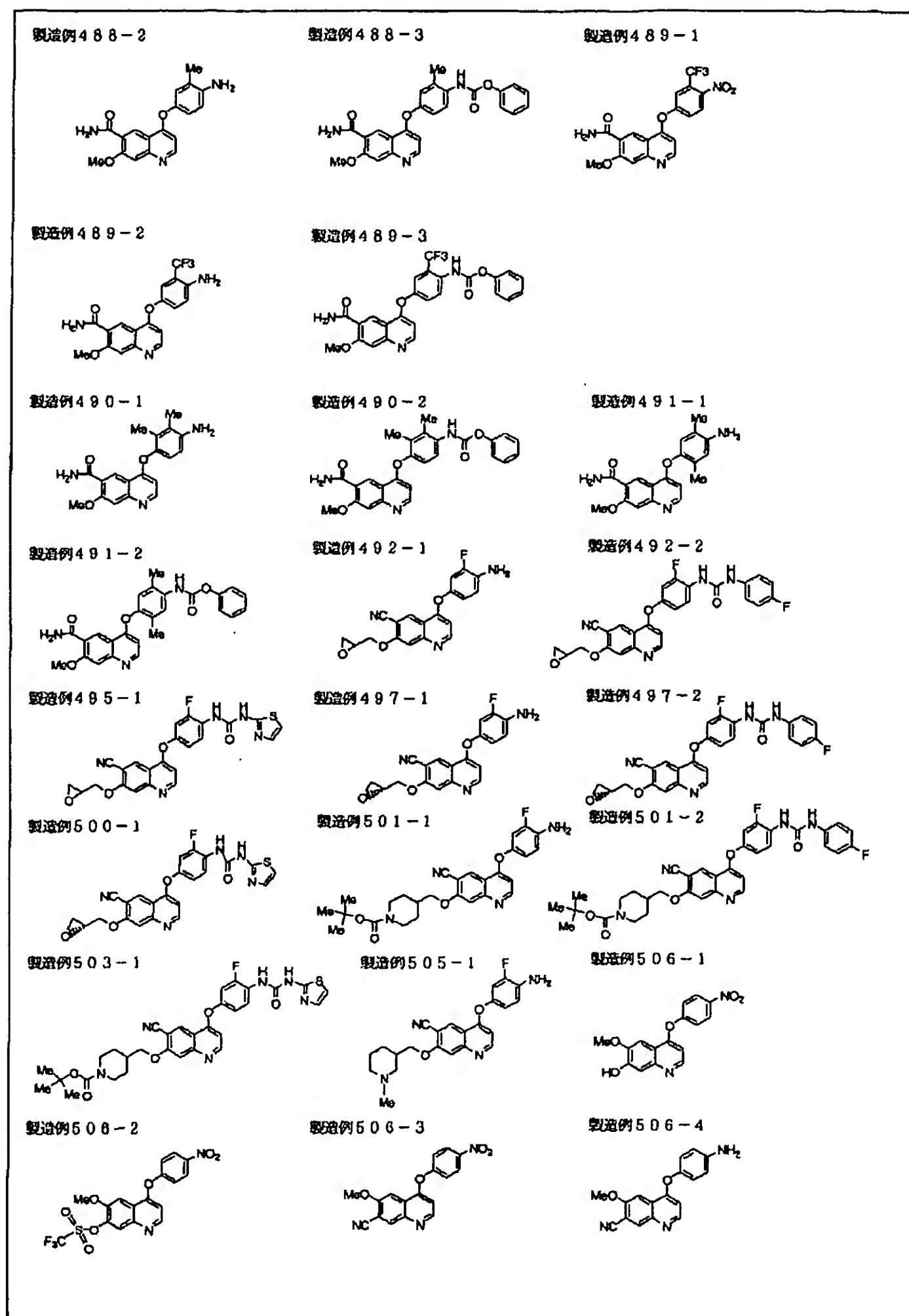
製造例 458-3	製造例 461-1	製造例 462-1
製造例 462-2	製造例 462-3	製造例 467-1
製造例 467-2	製造例 467-3	製造例 468-1
製造例 468-2	製造例 468-3	製造例 474-1
製造例 475-1	製造例 475-2	製造例 475-3
製造例 476-1	製造例 476-2	製造例 476-3
製造例 478-1	製造例 478-2	製造例 478-3
製造例 482-1	製造例 484-1	製造例 488-1

【表 15】

10

20

30



【表16】

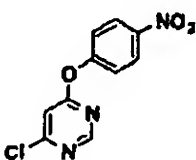
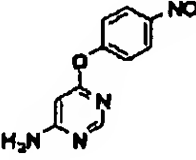
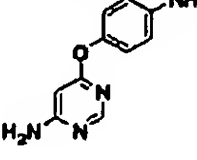
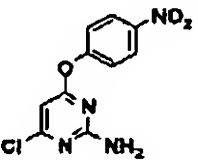
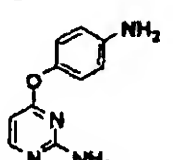
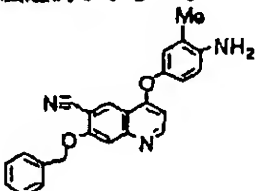
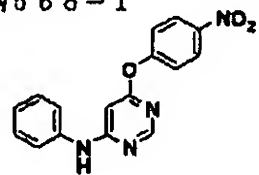
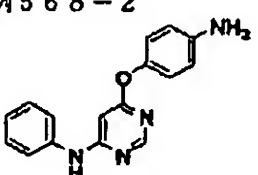
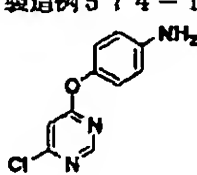
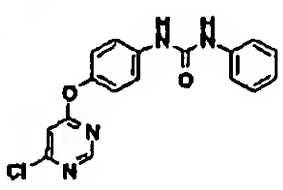
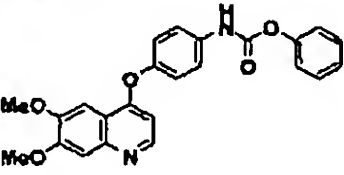
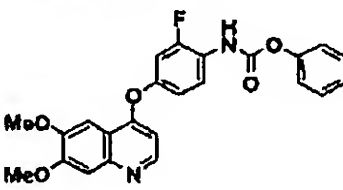
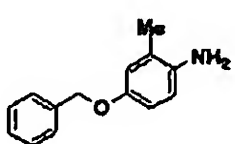
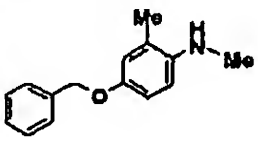
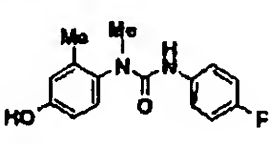
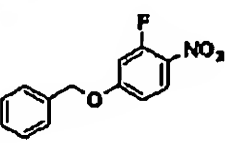
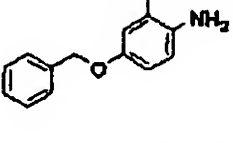
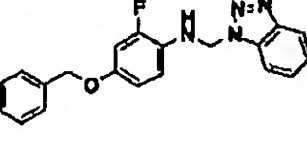
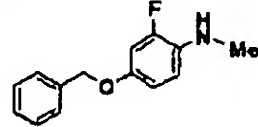
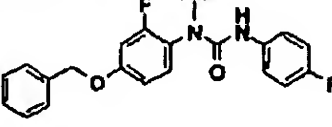
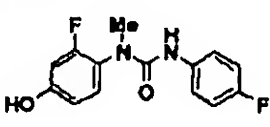
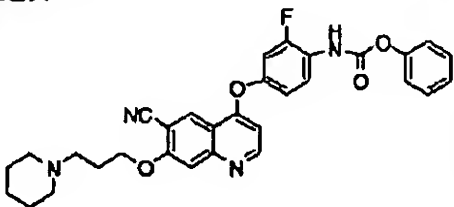
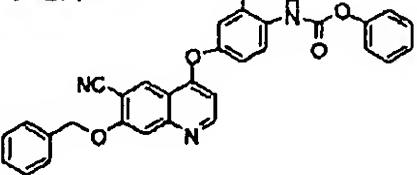
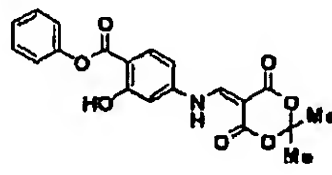
製造例 510-1	製造例 510-2	製造例 510-22
製造例 510-3	製造例 510-4	製造例 512-1
製造例 512-2	製造例 512-3	製造例 513-1
製造例 530-1	製造例 530-2	製造例 532-1
製造例 533-1	製造例 534-1	製造例 534-2
製造例 534-3	製造例 534-4	製造例 537-1
製造例 537-2	製造例 537-3	製造例 538-1
製造例 538-2	製造例 538-3	製造例 538-4

【表 17】

10

20

30

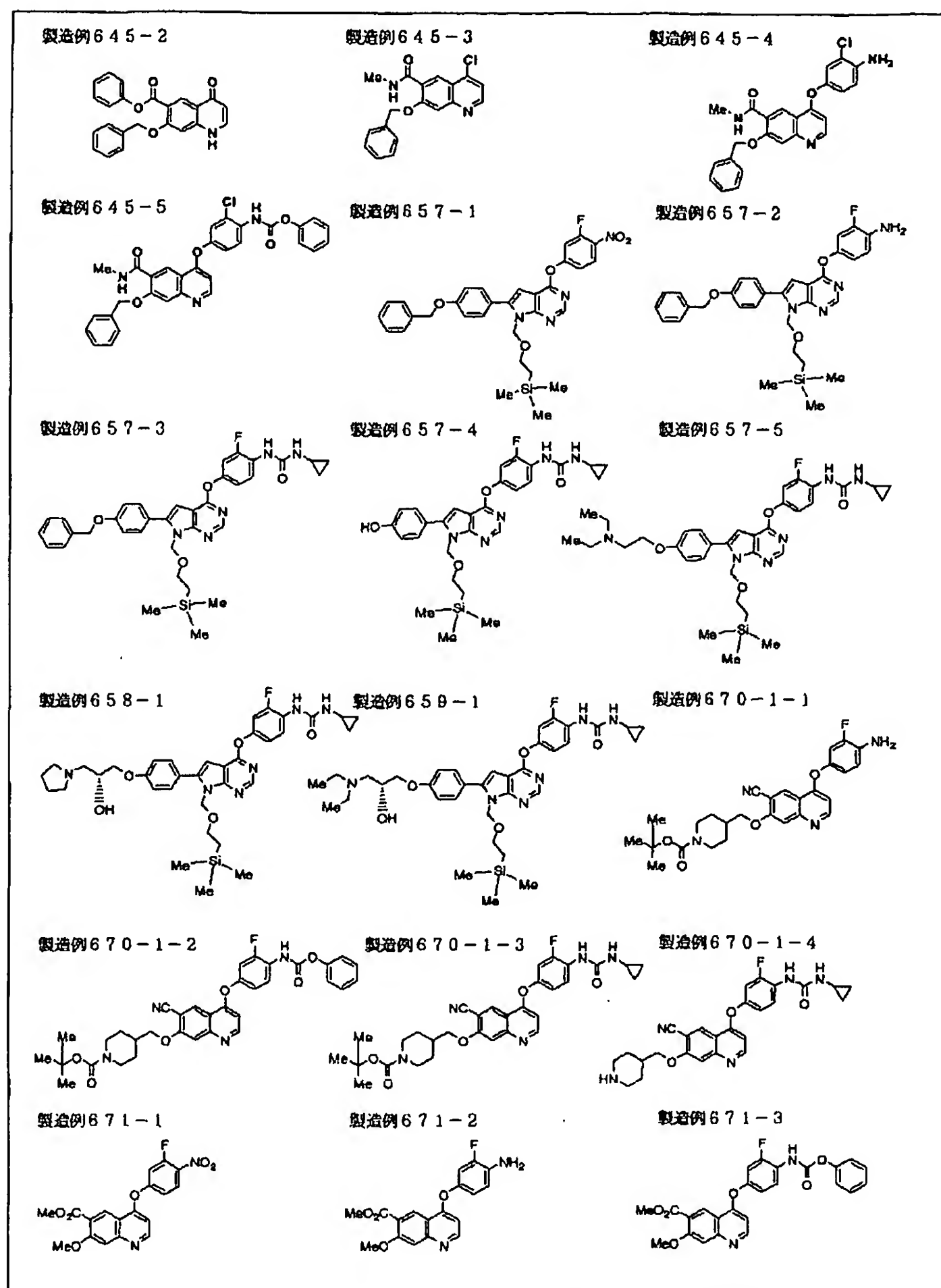
製造例 551-1 	製造例 551-2 	製造例 551-3 
製造例 557-1 	製造例 557-2 	製造例 561-1 
製造例 568-1 	製造例 568-2 	製造例 574-1 
製造例 574-2 	製造例 591-1 	製造例 593-1 
製造例 616-1 	製造例 616-2 	製造例 616-3 
製造例 618-1 	製造例 618-2 	製造例 618-3 
製造例 618-4 	製造例 618-5 	製造例 618-6 
製造例 625-1 	製造例 626-1 	製造例 645-1 

10

20

30

【表 18】

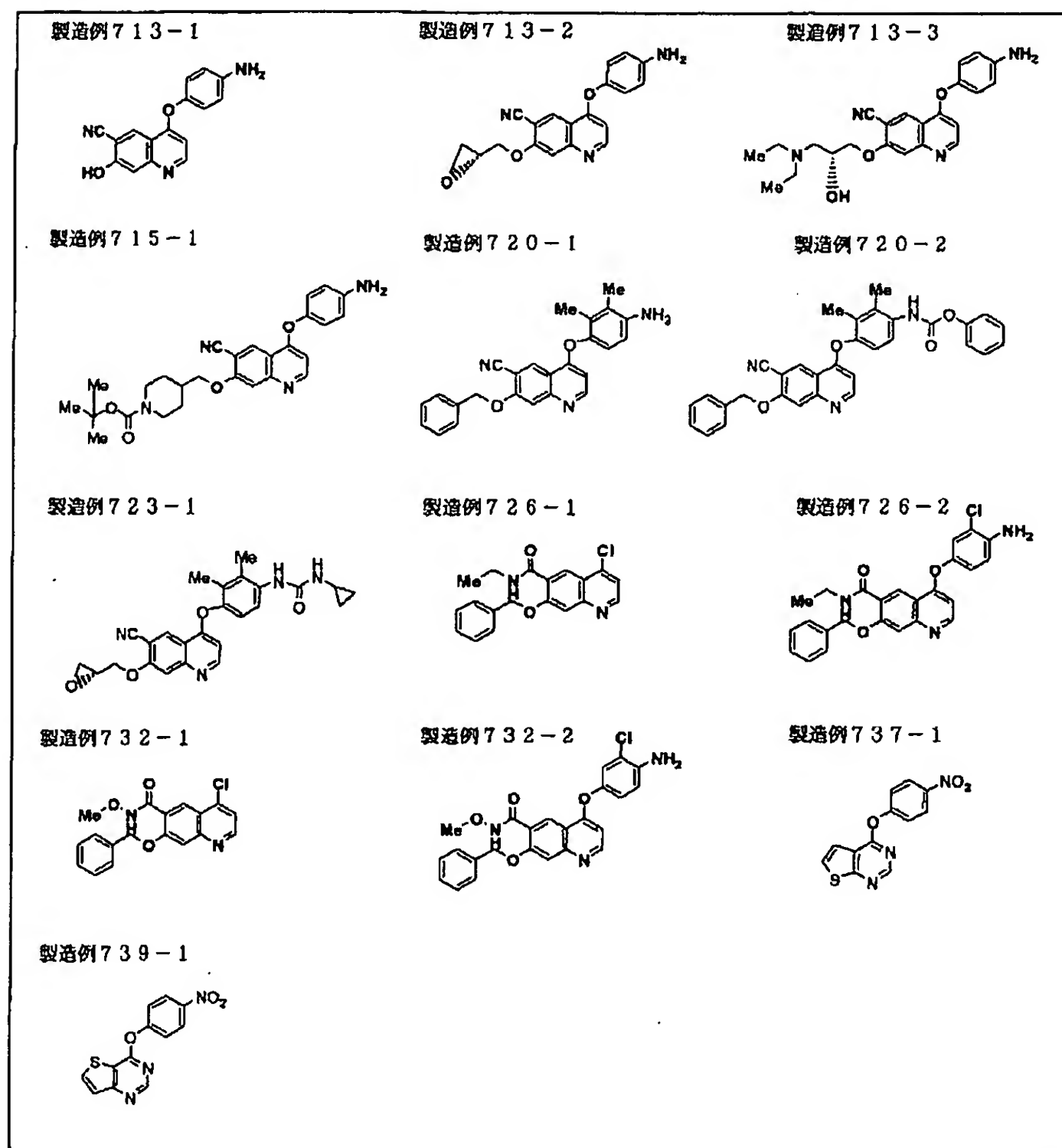


【表 19】

10

20

30

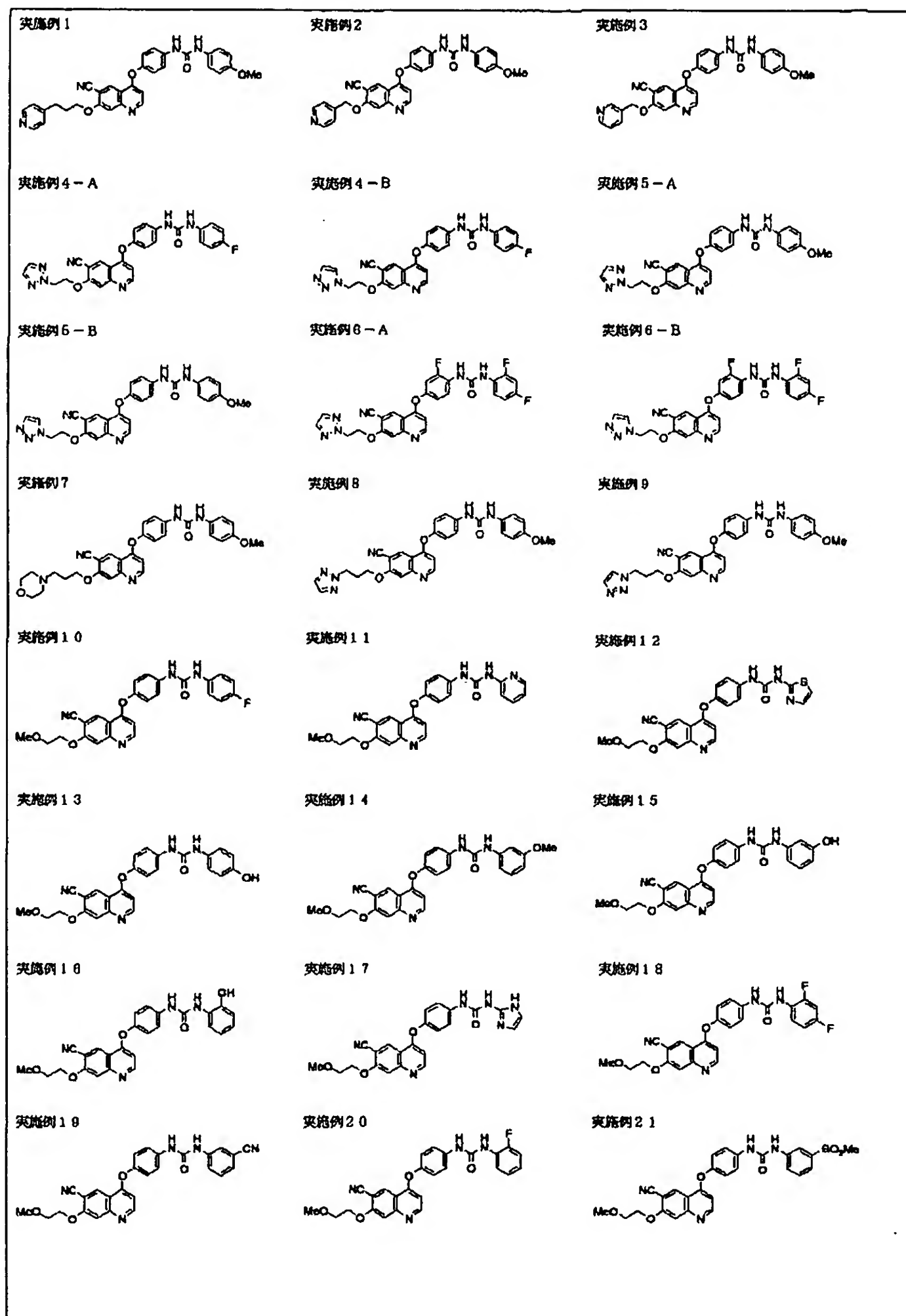


10

20

【表 20】

30

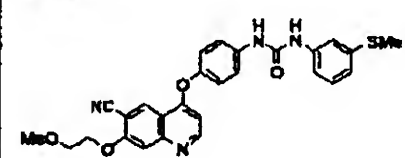
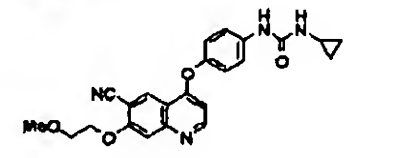
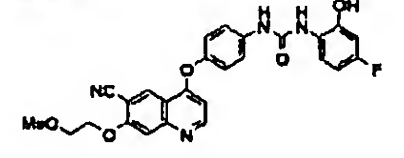
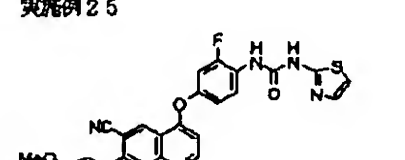
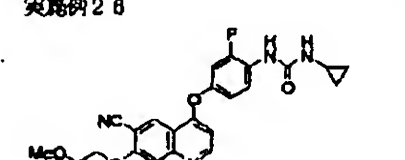
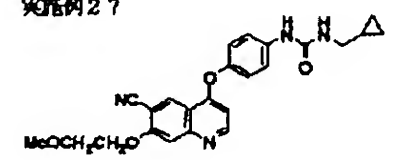
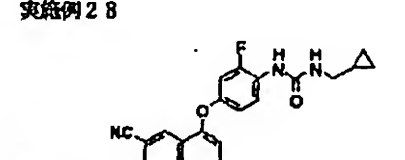
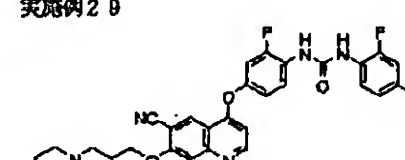
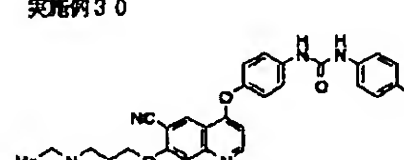
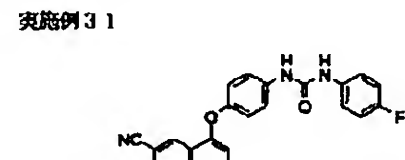
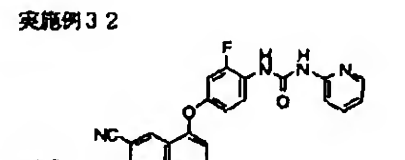
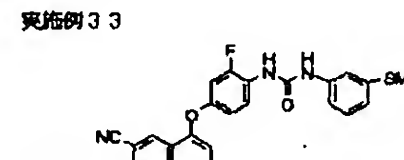
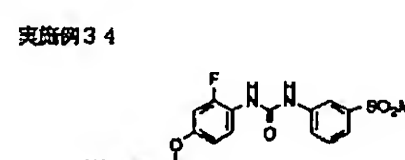
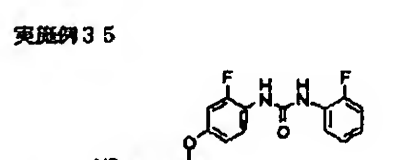
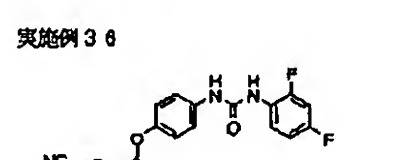
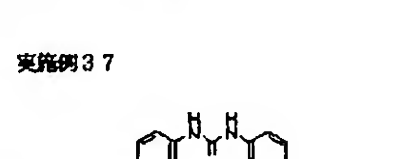
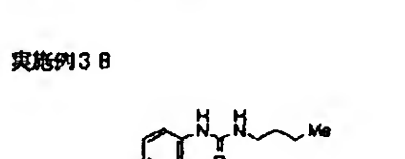
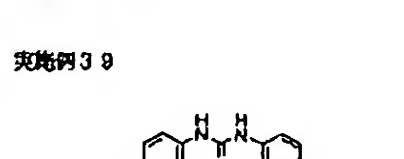
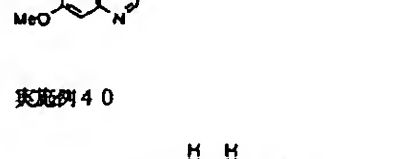

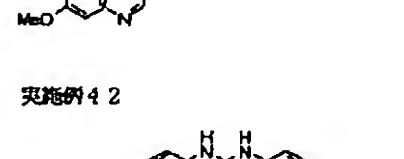
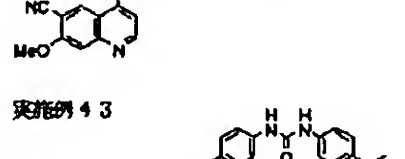
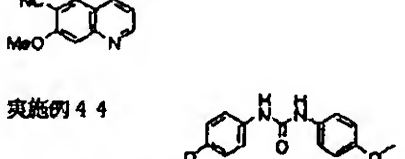
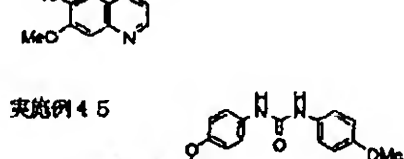


10

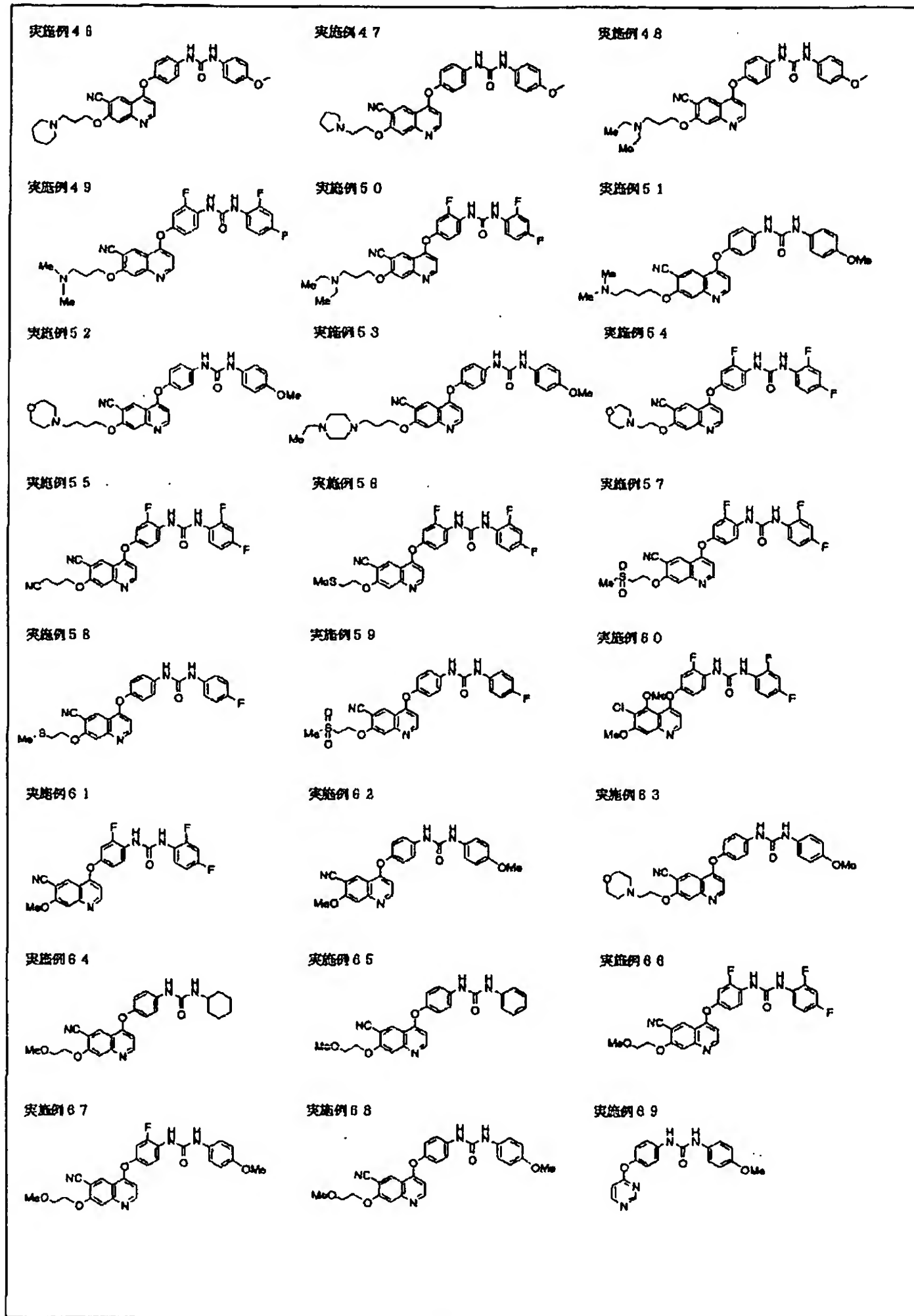
20

30

【表 2 1】

<p>实施例 2 2</p> 	<p>实施例 2 3</p> 	<p>实施例 2 4</p> 
<p>实施例 2 5</p> 	<p>实施例 2 6</p> 	<p>实施例 2 7</p> 
<p>实施例 2 8</p> 	<p>实施例 2 9</p> 	<p>实施例 3 0</p> 
<p>实施例 3 1</p> 	<p>实施例 3 2</p> 	<p>实施例 3 3</p> 
<p>实施例 3 4</p> 	<p>实施例 3 5</p> 	<p>实施例 3 6</p> 
<p>实施例 3 7</p> 	<p>实施例 3 8</p> 	<p>实施例 3 9</p> 
<p>实施例 4 0</p> 	<p>实施例 4 1</p> 	<p>实施例 4 2</p> 
<p>实施例 4 3</p> 	<p>实施例 4 4</p> 	<p>实施例 4 5</p> 

【表 2 2】



10

20

30

【表 23】

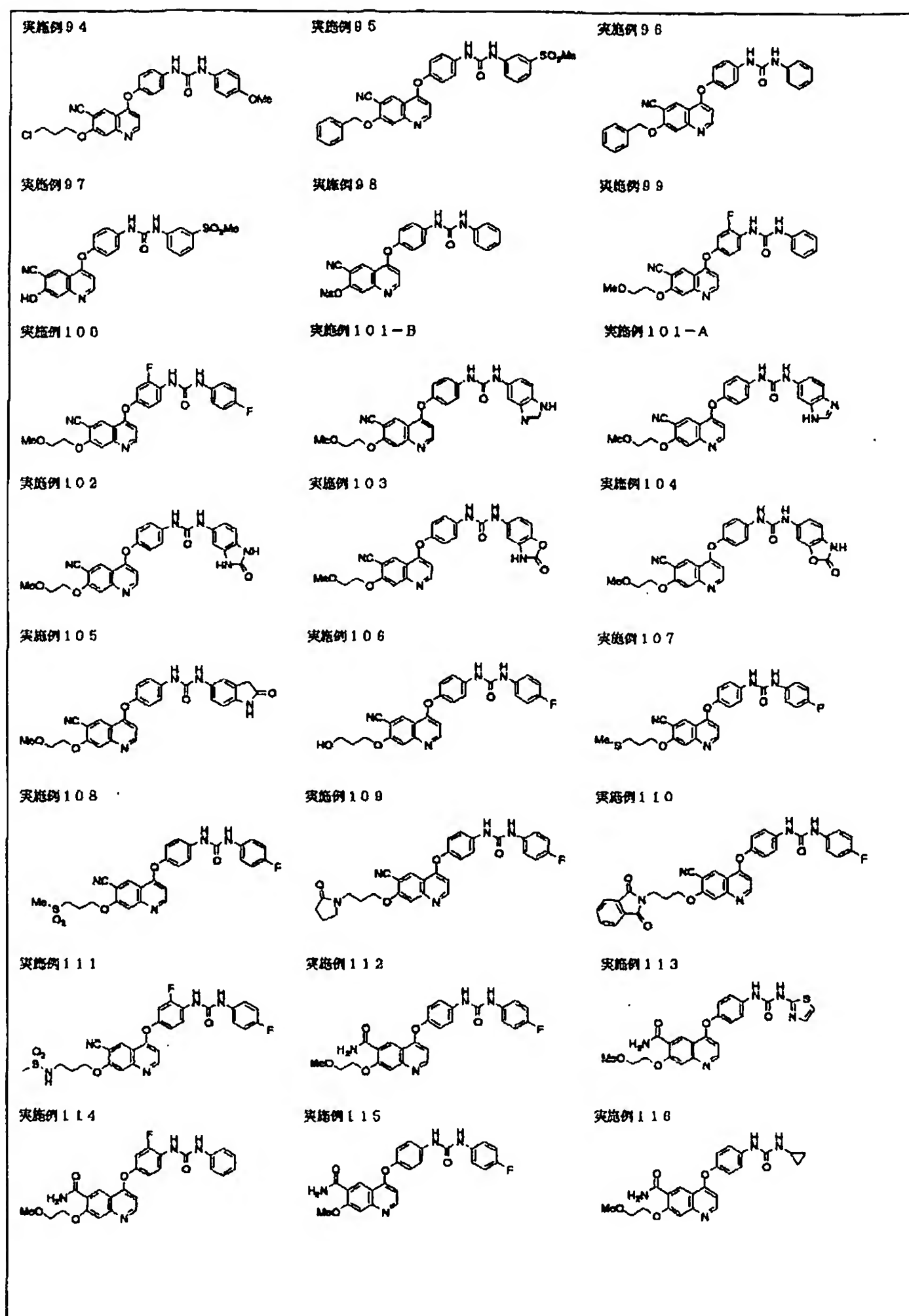
<p>实施例 7 0</p>	<p>实施例 7 1</p>	<p>实施例 7 2</p>
<p>实施例 7 3</p>	<p>实施例 7 4</p>	<p>实施例 7 5</p>
<p>实施例 7 6</p>	<p>实施例 7 7</p>	<p>实施例 7 8</p>
<p>实施例 7 9</p>	<p>实施例 8 0</p>	<p>实施例 8 1</p>
<p>实施例 8 2</p>	<p>实施例 8 3</p>	<p>实施例 8 4</p>
<p>实施例 8 5</p>	<p>实施例 8 6</p>	<p>实施例 8 7</p>
<p>实施例 8 8</p>	<p>实施例 8 9</p>	<p>实施例 9 0</p>
<p>实施例 9 1</p>	<p>实施例 9 2</p>	<p>实施例 9 3</p>

【表 2 4】

10

20

30

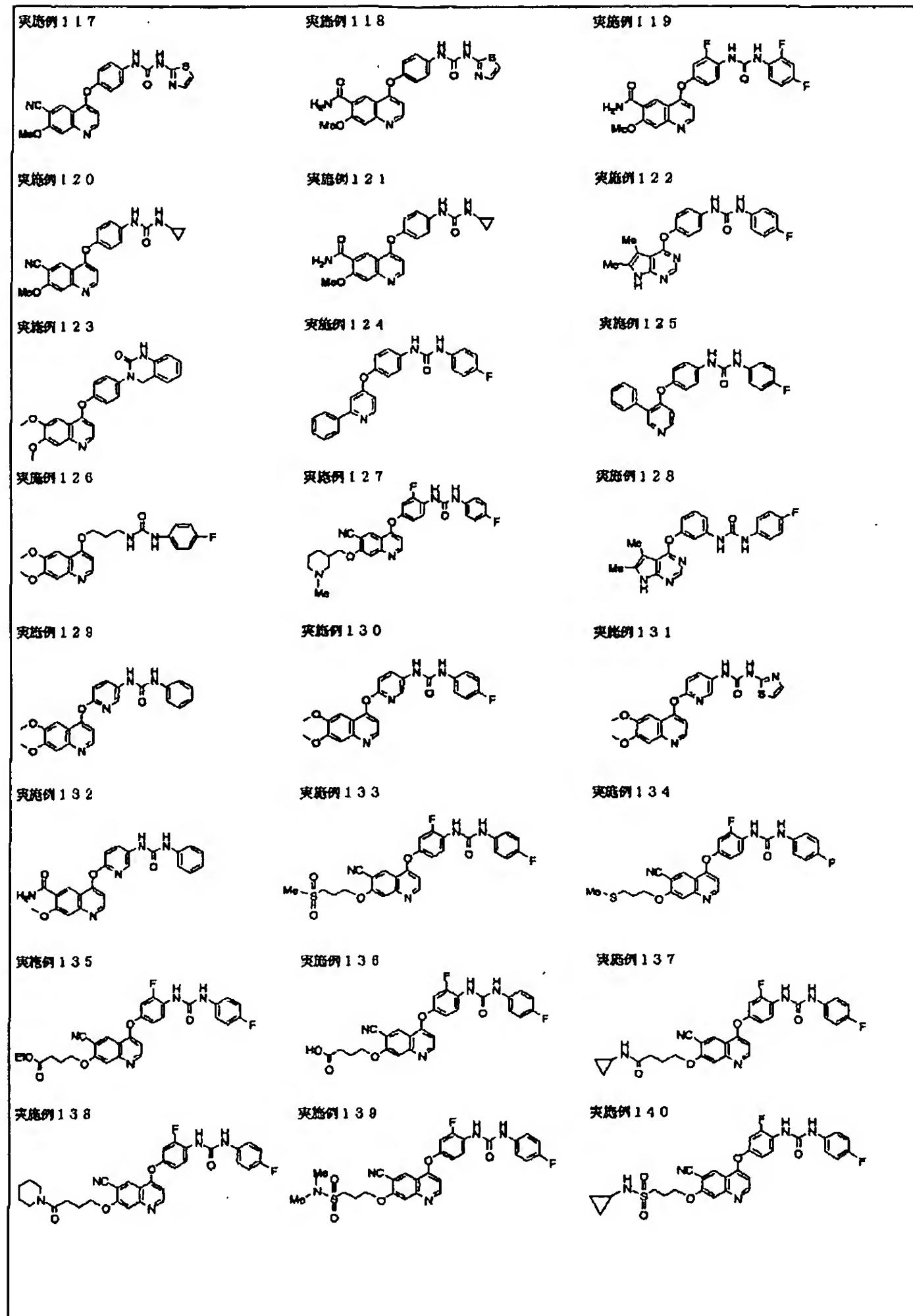


10

20

30

【表 25】

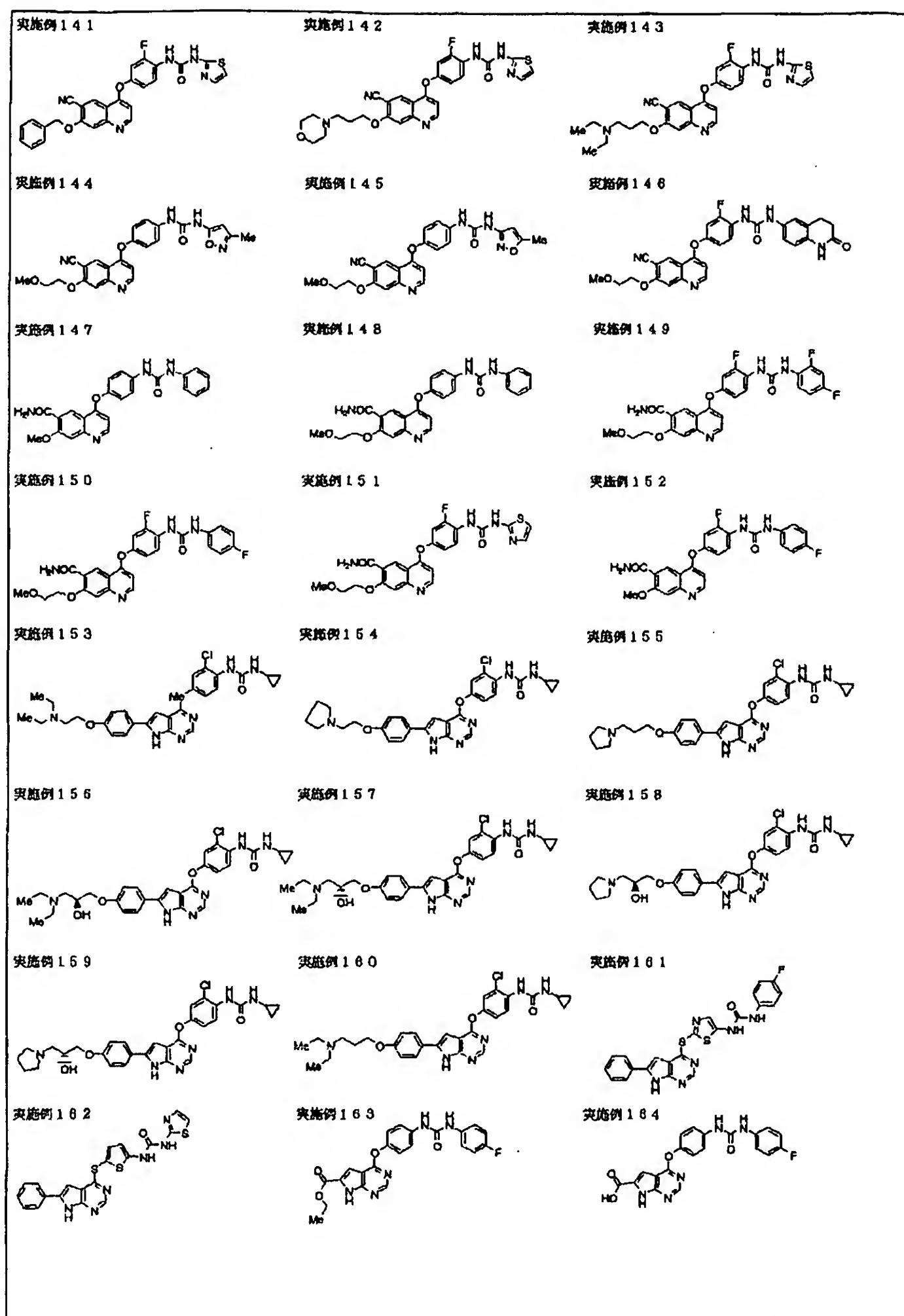


10

20

30

【表 2 6】



【表 27】

10

20

30

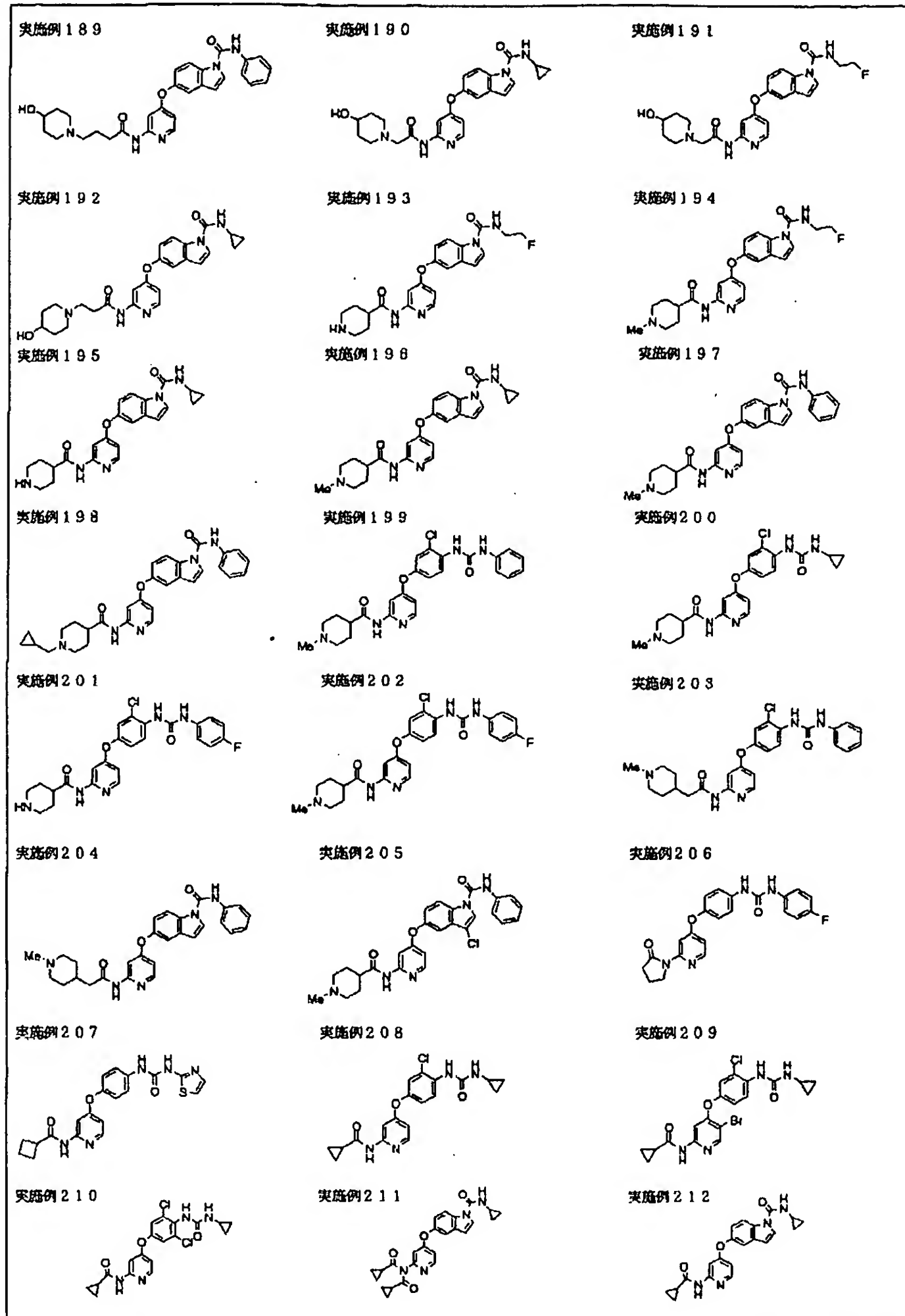
实施例 165	实施例 166	实施例 167
实施例 168	实施例 169	实施例 170
实施例 171	实施例 172	实施例 173
实施例 174	实施例 175	实施例 176
实施例 177	实施例 178	实施例 179
实施例 180	实施例 181	实施例 182
实施例 183	实施例 184	实施例 185
实施例 186	实施例 187	实施例 188

10

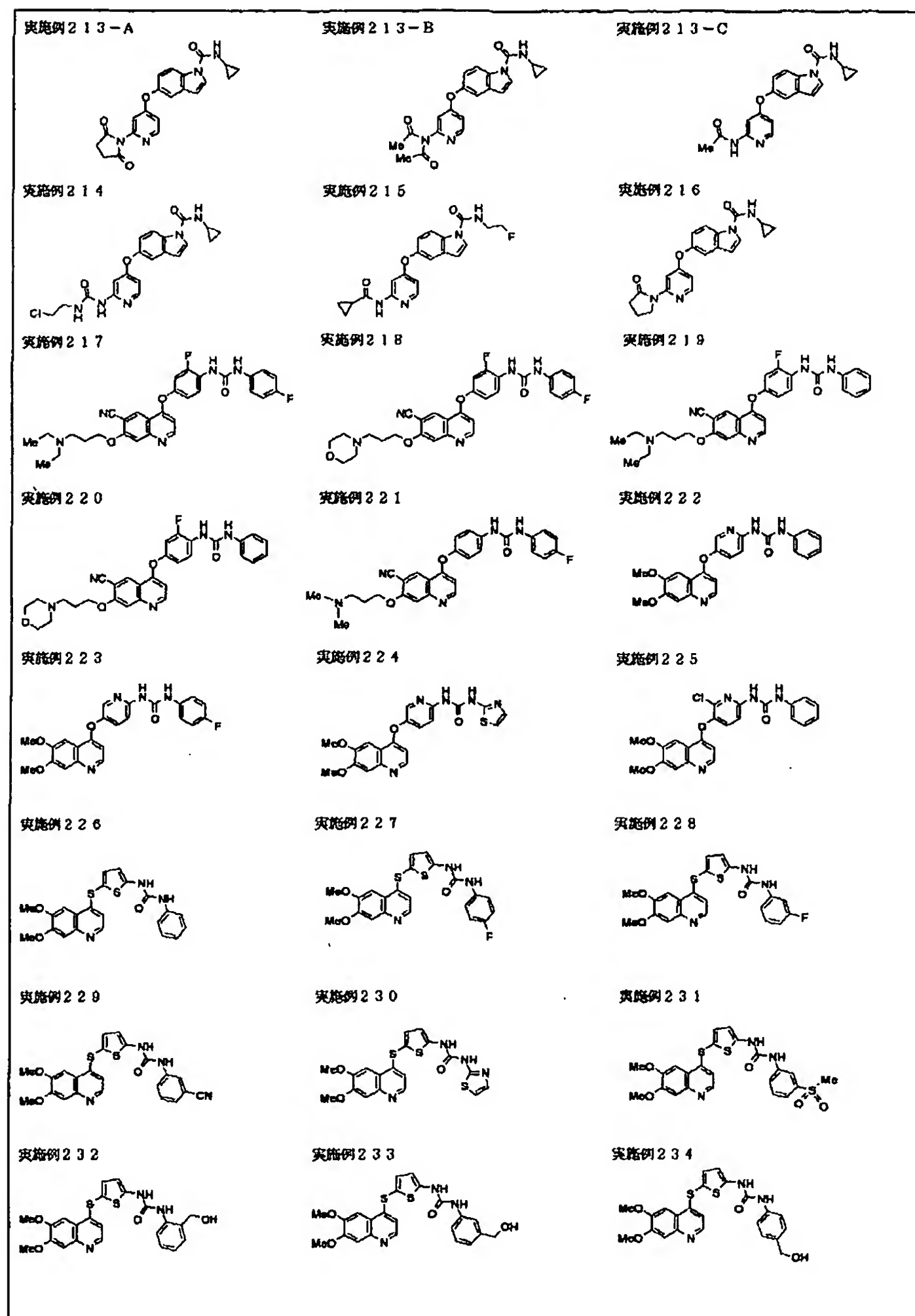
20

30

【表 28】



【表 29】



10

20

30

【表 30】

实施例 2 3 5	实施例 2 3 6	实施例 2 3 7
实施例 2 3 8	实施例 2 3 9	实施例 2 4 0
实施例 2 4 1	实施例 2 4 2	实施例 2 4 3
实施例 2 4 4	实施例 2 4 5	实施例 2 4 6
实施例 2 4 7	实施例 2 4 8	实施例 2 4 9
实施例 2 5 0	实施例 2 5 1	实施例 2 5 2
实施例 2 5 3	实施例 2 5 4	实施例 2 5 5
实施例 2 5 6	实施例 2 5 7	实施例 2 5 8

【表 3 1】

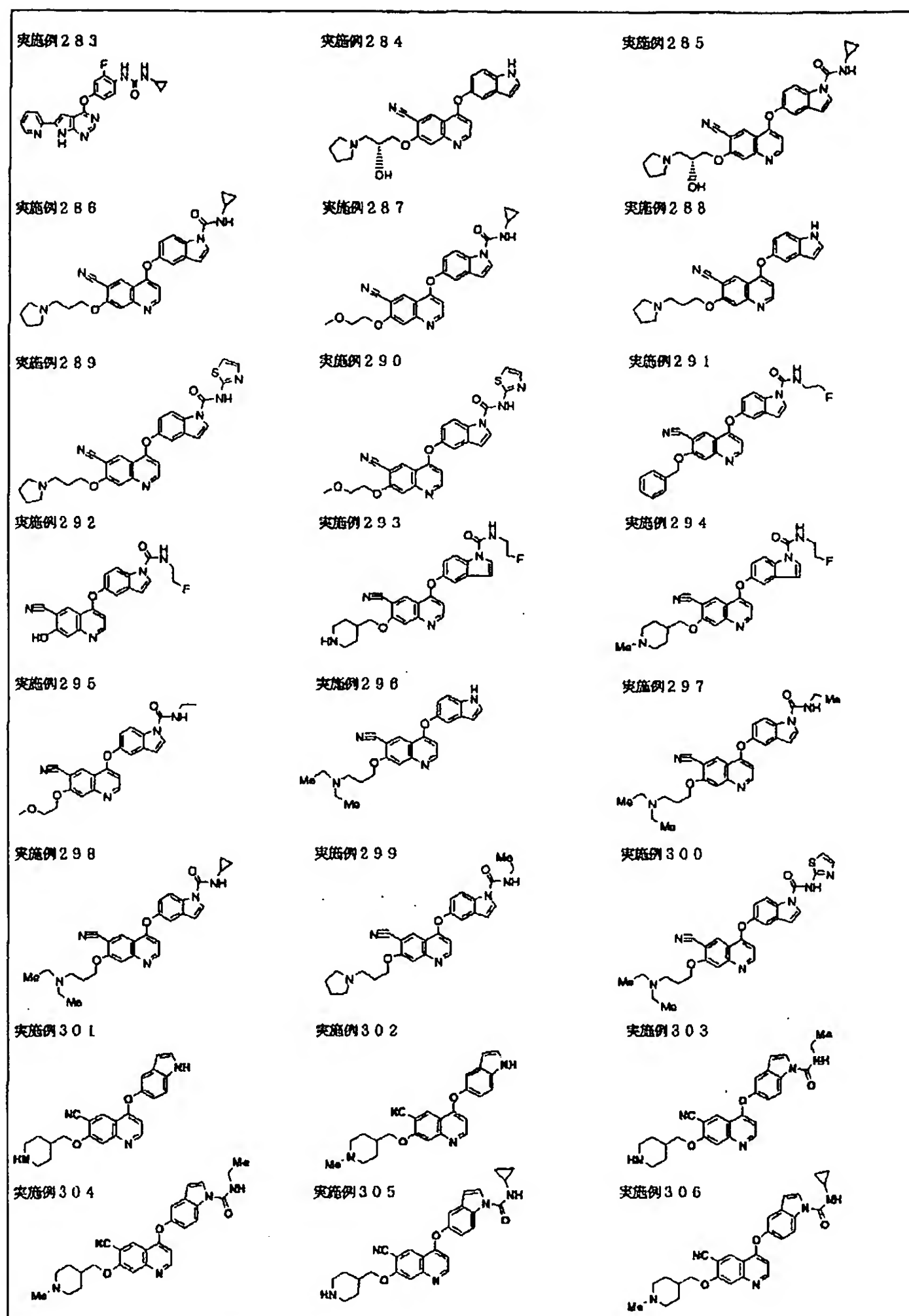
10

20

30

实施例 259	实施例 260	实施例 261
实施例 262	实施例 263	实施例 264
实施例 265	实施例 266	实施例 267
实施例 268	实施例 269	实施例 270
实施例 271	实施例 272	实施例 273
实施例 274	实施例 275	实施例 276
实施例 277	实施例 278	实施例 279
实施例 280	实施例 281	实施例 282

【表 3 2】



【表 33】

10

20

30

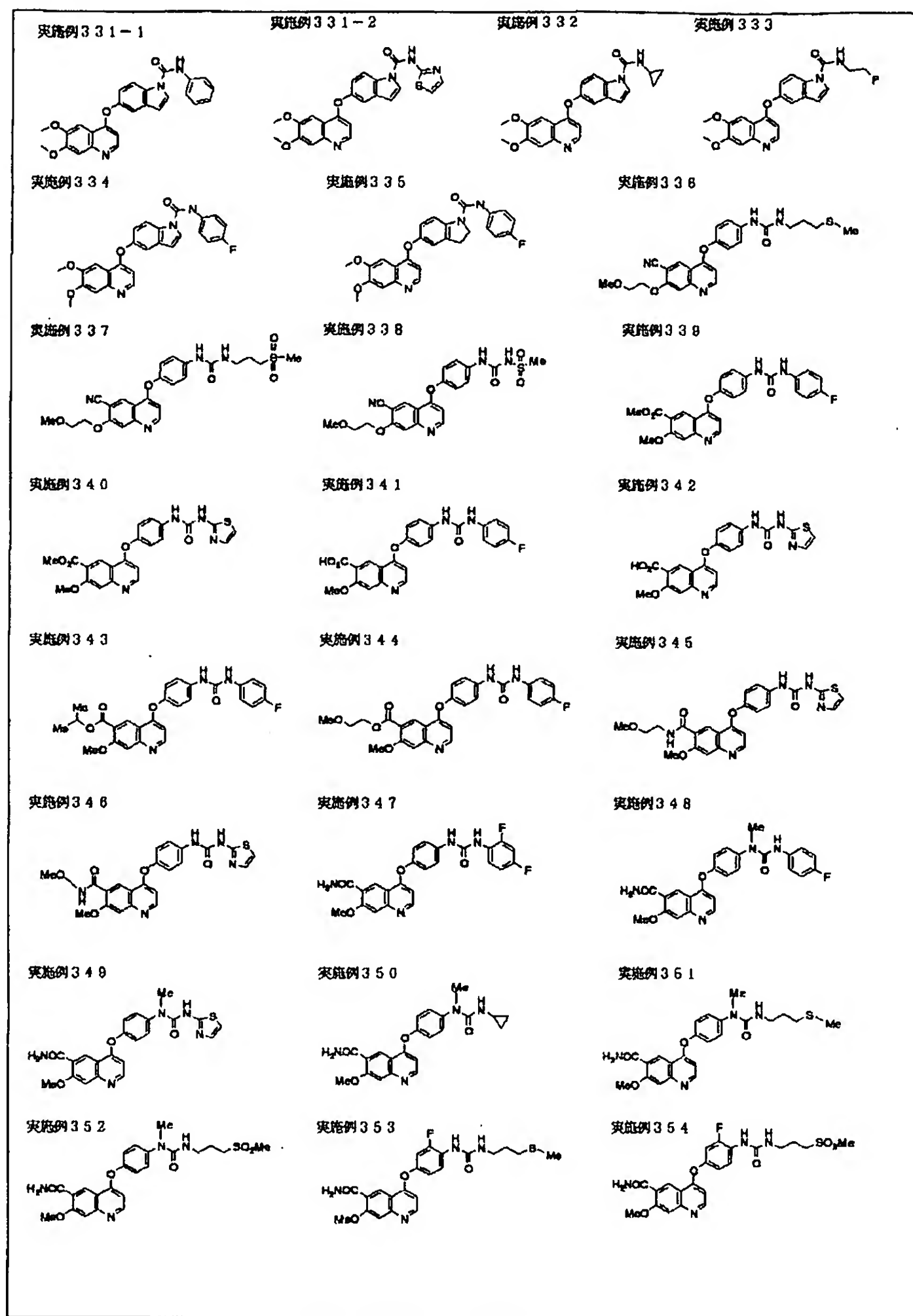
实施例 307	实施例 308	实施例 309
实施例 310	实施例 311	实施例 312
实施例 313	实施例 314	实施例 315
实施例 316	实施例 317	实施例 318
实施例 319	实施例 320	实施例 321
实施例 322	实施例 323	实施例 324
实施例 325	实施例 326	实施例 327
实施例 328	实施例 329	实施例 330

10

20

30

【表 3 4】



【表 35】

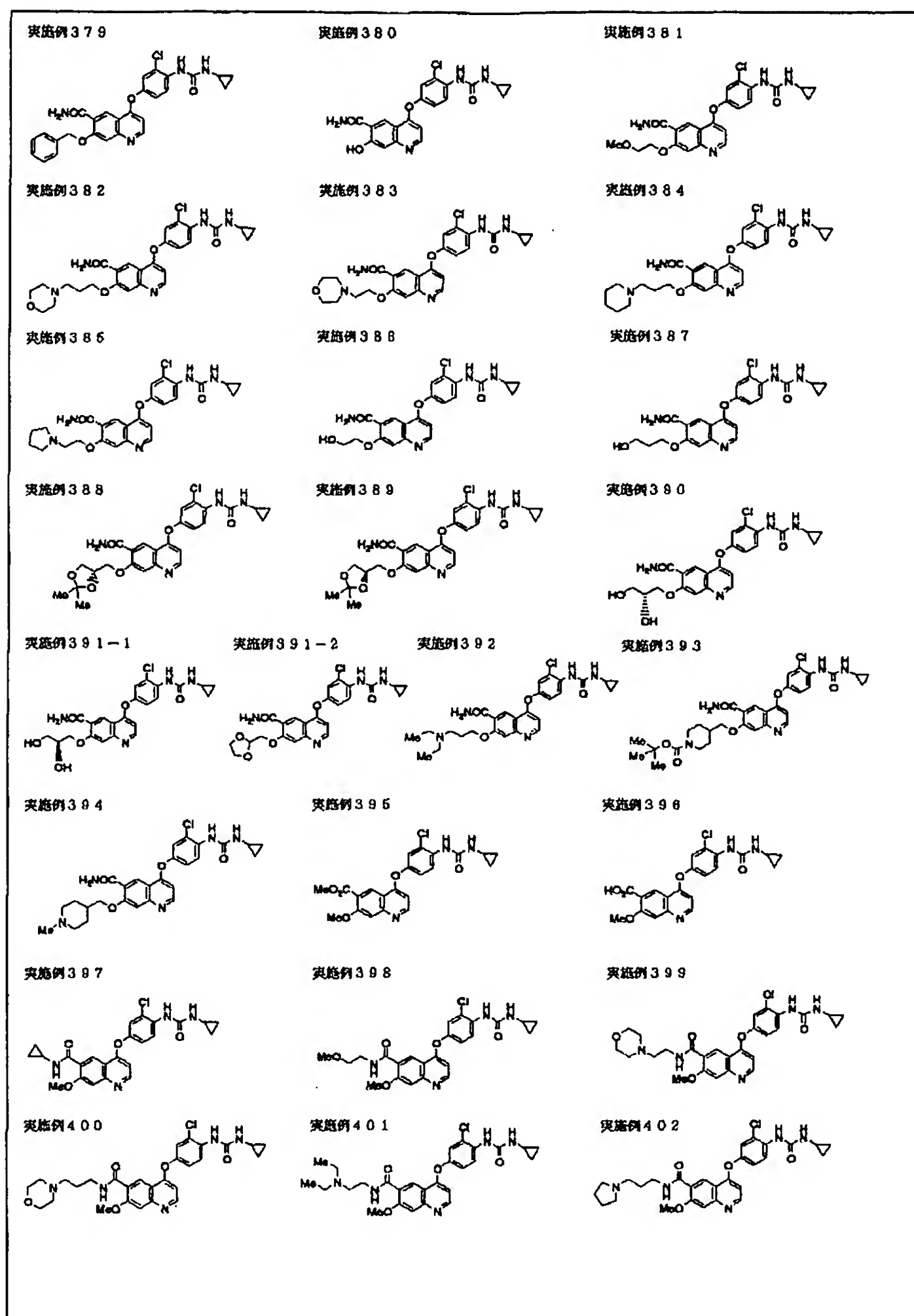
10

20

30

<p>实施例 356</p>	<p>实施例 358</p>	<p>实施例 357</p>
<p>实施例 358</p>	<p>实施例 359</p>	<p>实施例 360</p>
<p>实施例 361</p>	<p>实施例 362</p>	<p>实施例 363</p>
<p>实施例 364</p>	<p>实施例 365</p>	<p>实施例 366</p>
<p>实施例 367</p>	<p>实施例 368</p>	<p>实施例 369</p>
<p>实施例 370</p>	<p>实施例 371</p>	<p>实施例 372</p>
<p>实施例 373</p>	<p>实施例 374</p>	<p>实施例 375</p>
<p>实施例 376</p>	<p>实施例 377</p>	<p>实施例 378</p>

【表 36】



【表 37】

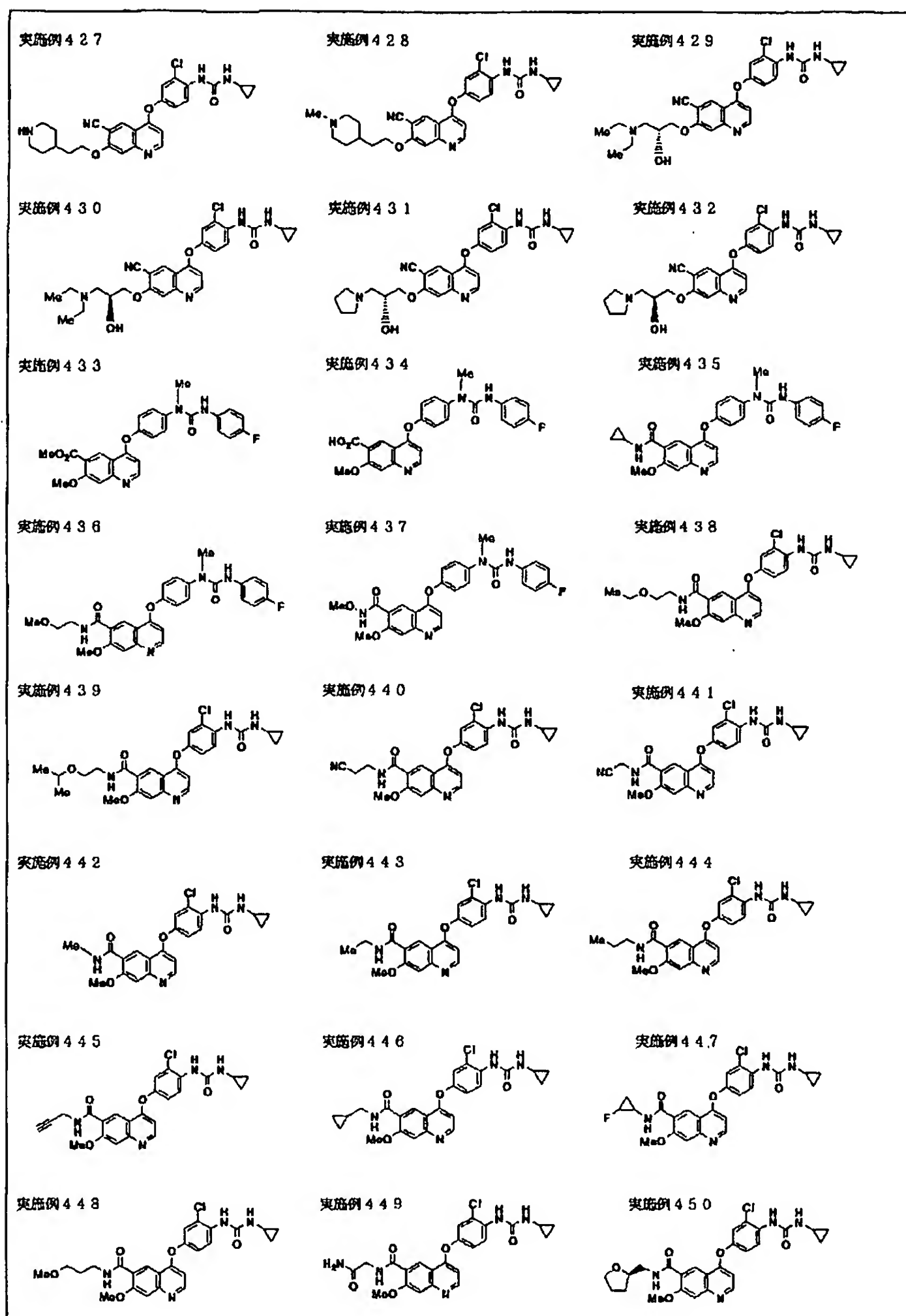
实施例 403	实施例 404	实施例 405
实施例 406	实施例 407	实施例 408
实施例 409	实施例 410	实施例 411
实施例 412	实施例 413	实施例 414
实施例 415	实施例 416	实施例 417
实施例 418	实施例 419	实施例 420
实施例 421	实施例 422	实施例 423
实施例 424	实施例 425	实施例 426

10

20

30

【表 38】

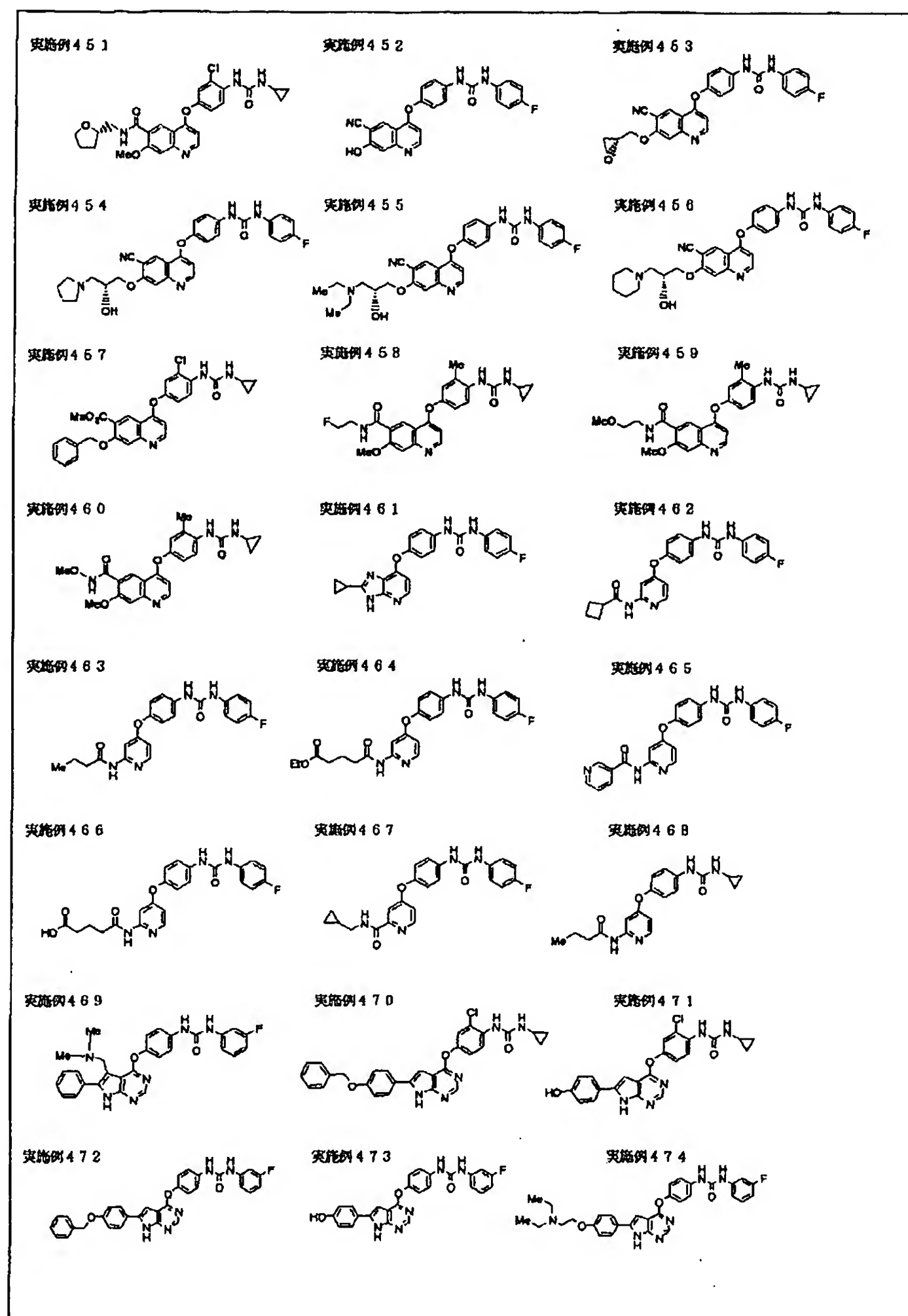


【表 3 9】

10

20

30

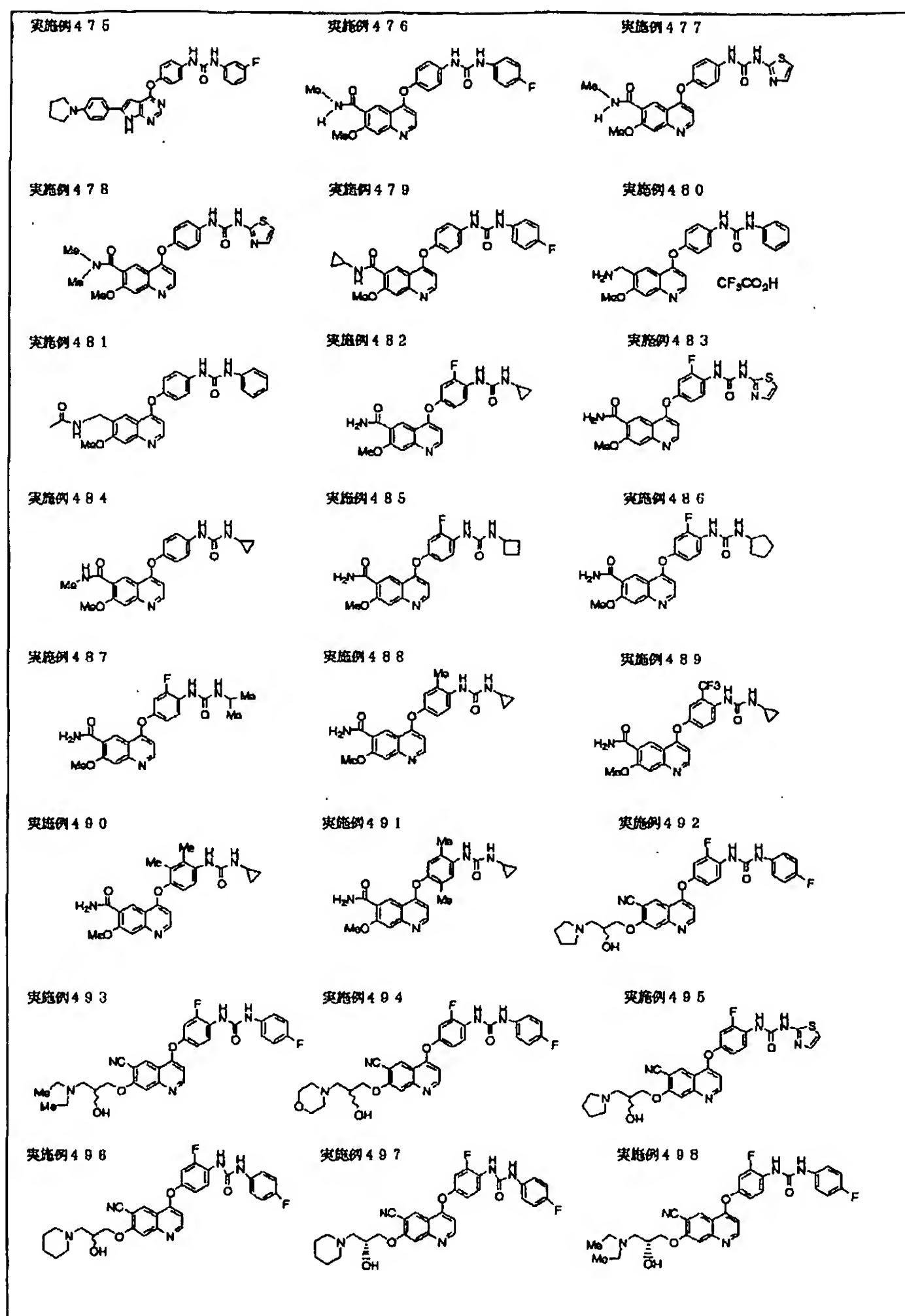


10

20

30

【表 40】

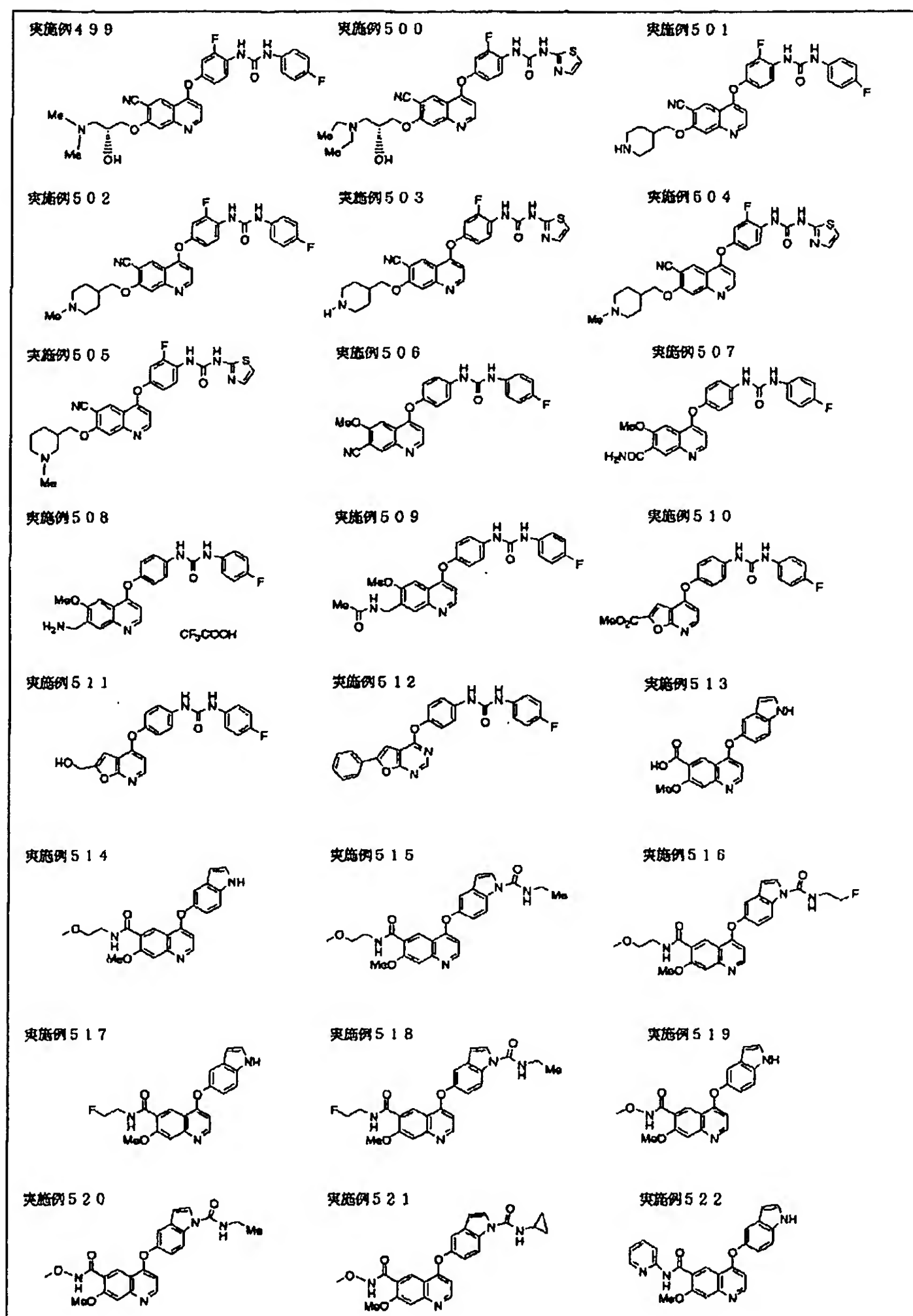


10

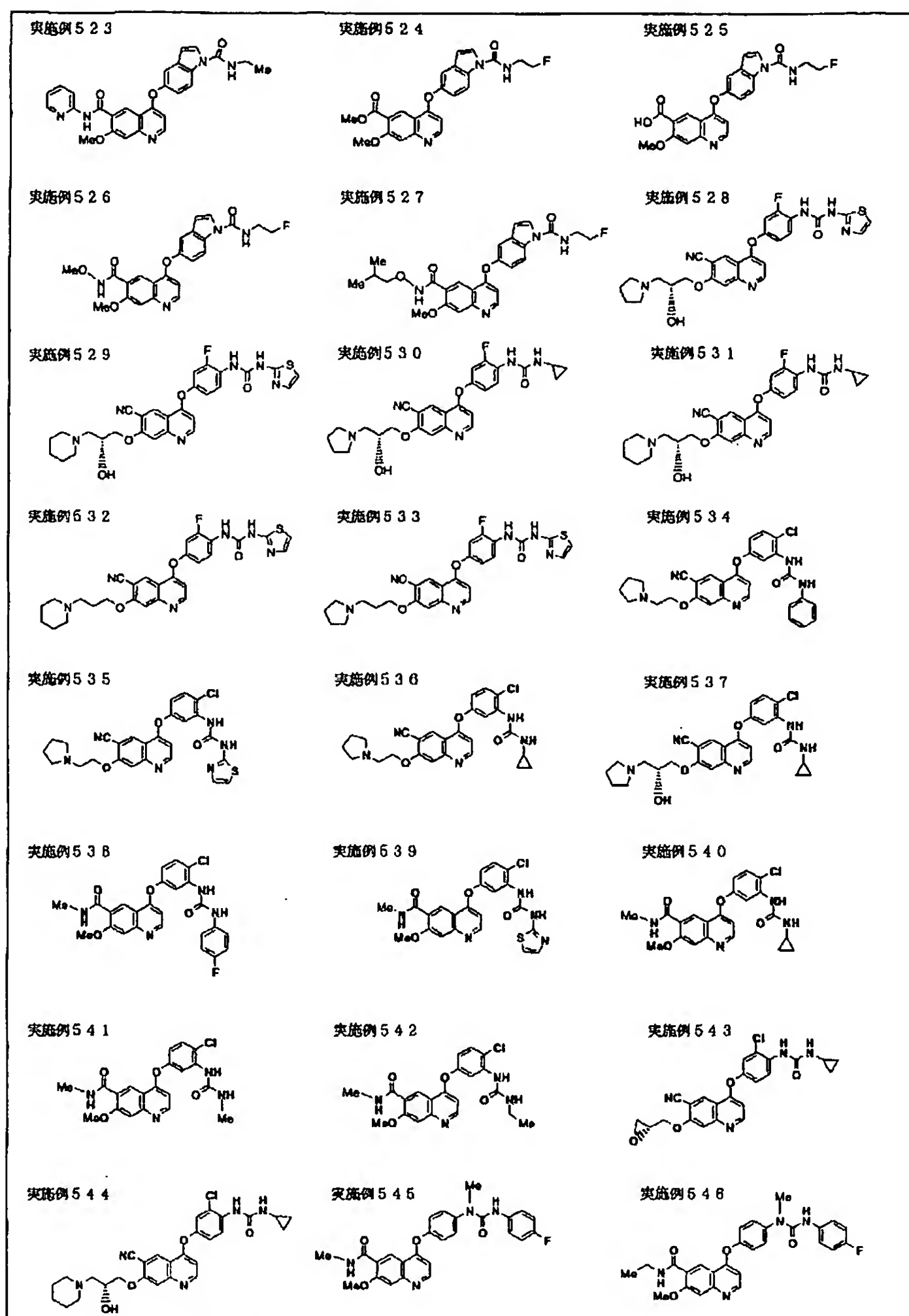
20

30

【表 41】



【表 4 2】

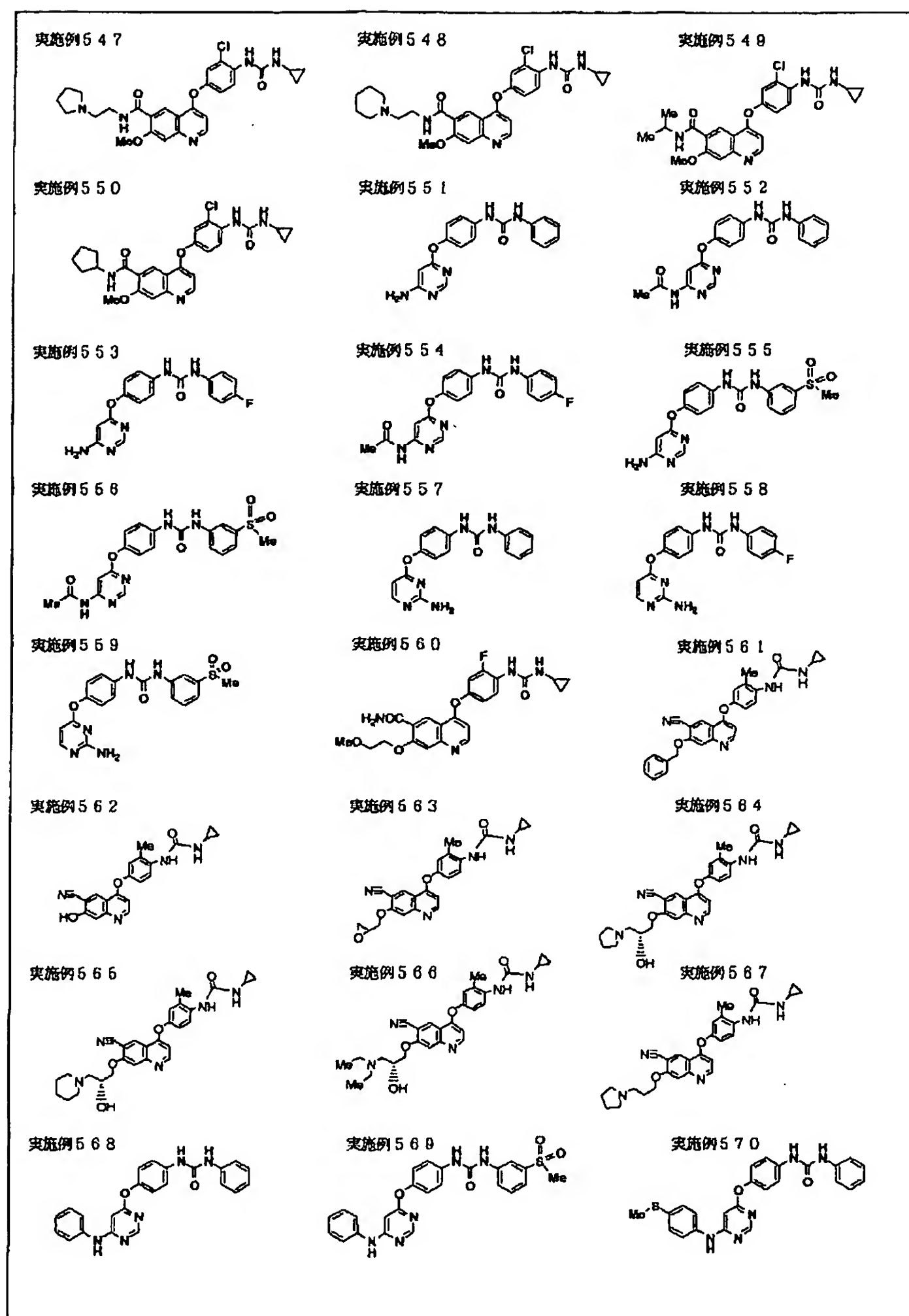


【表 43】

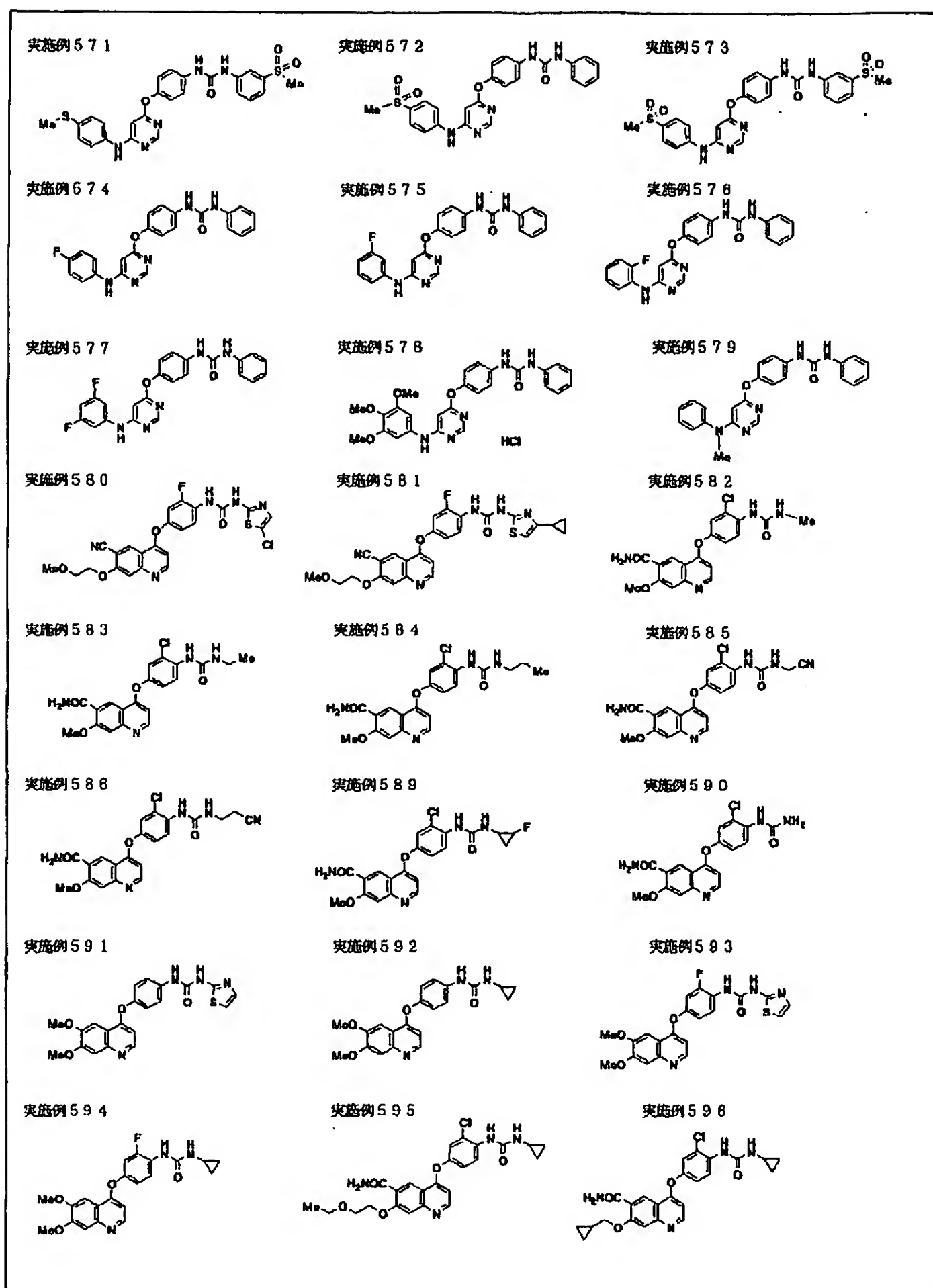
10

20

30



【表 4 4】

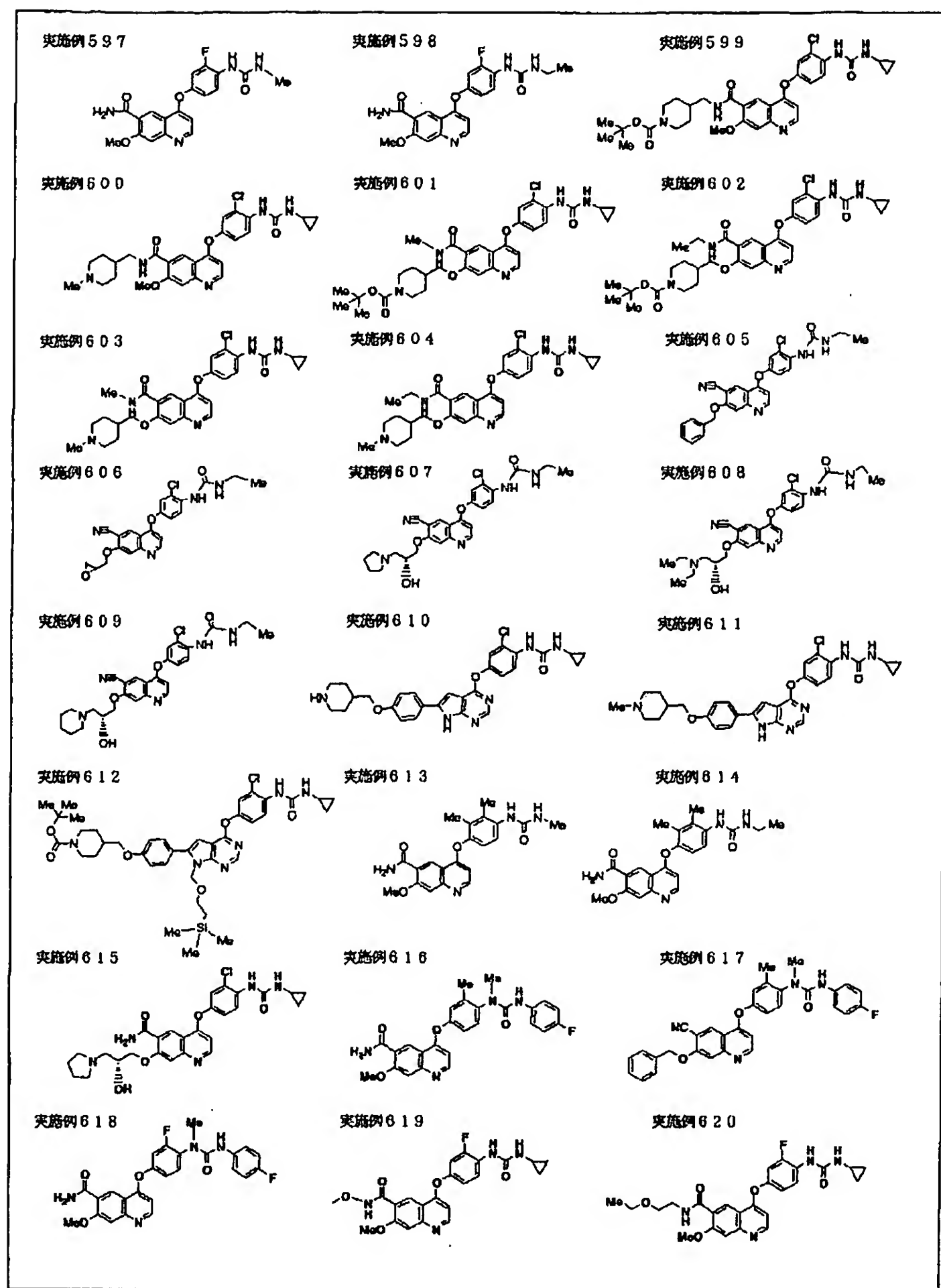


【表 45】

10

20

30

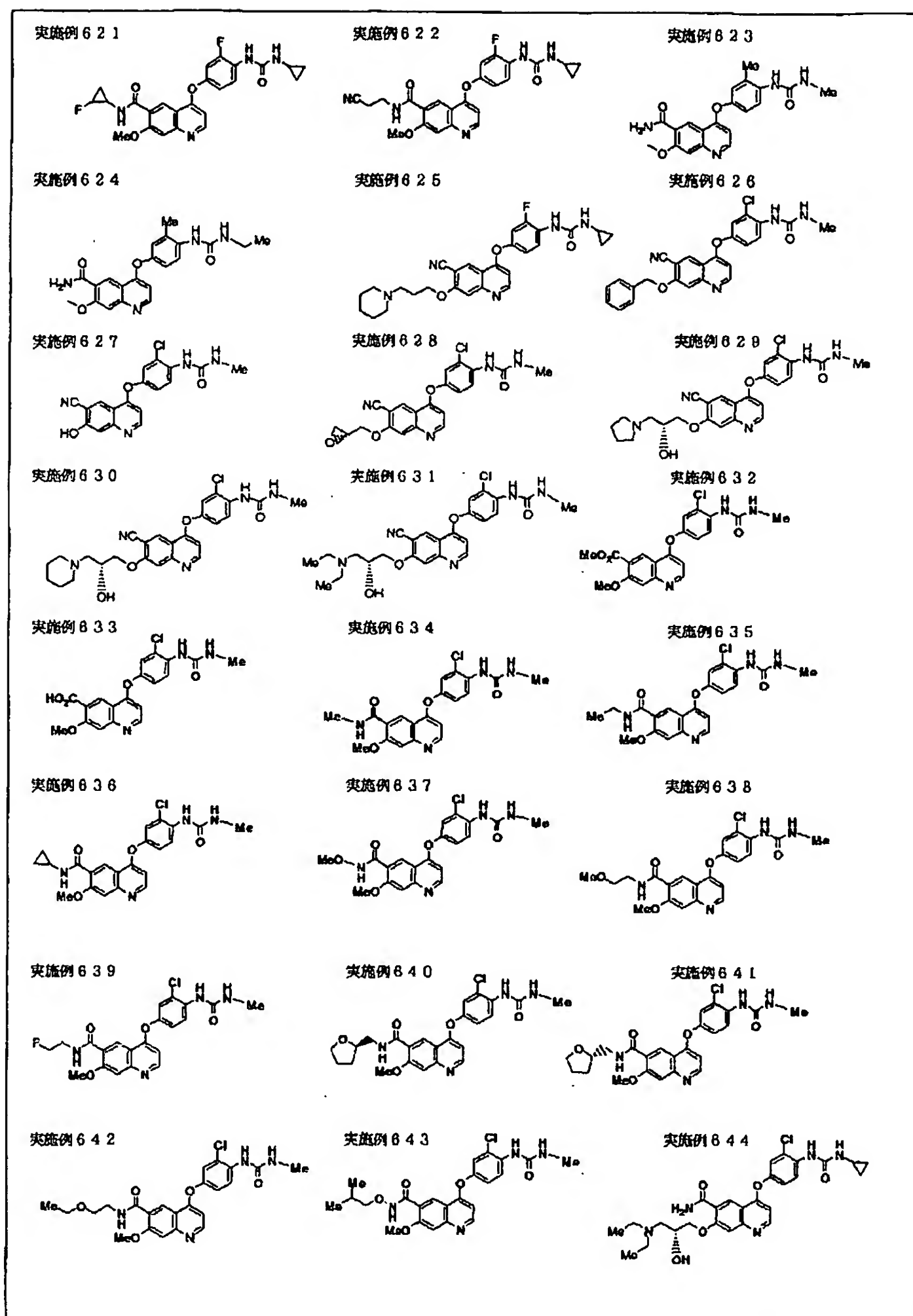


【表 4 6】

10

20

30

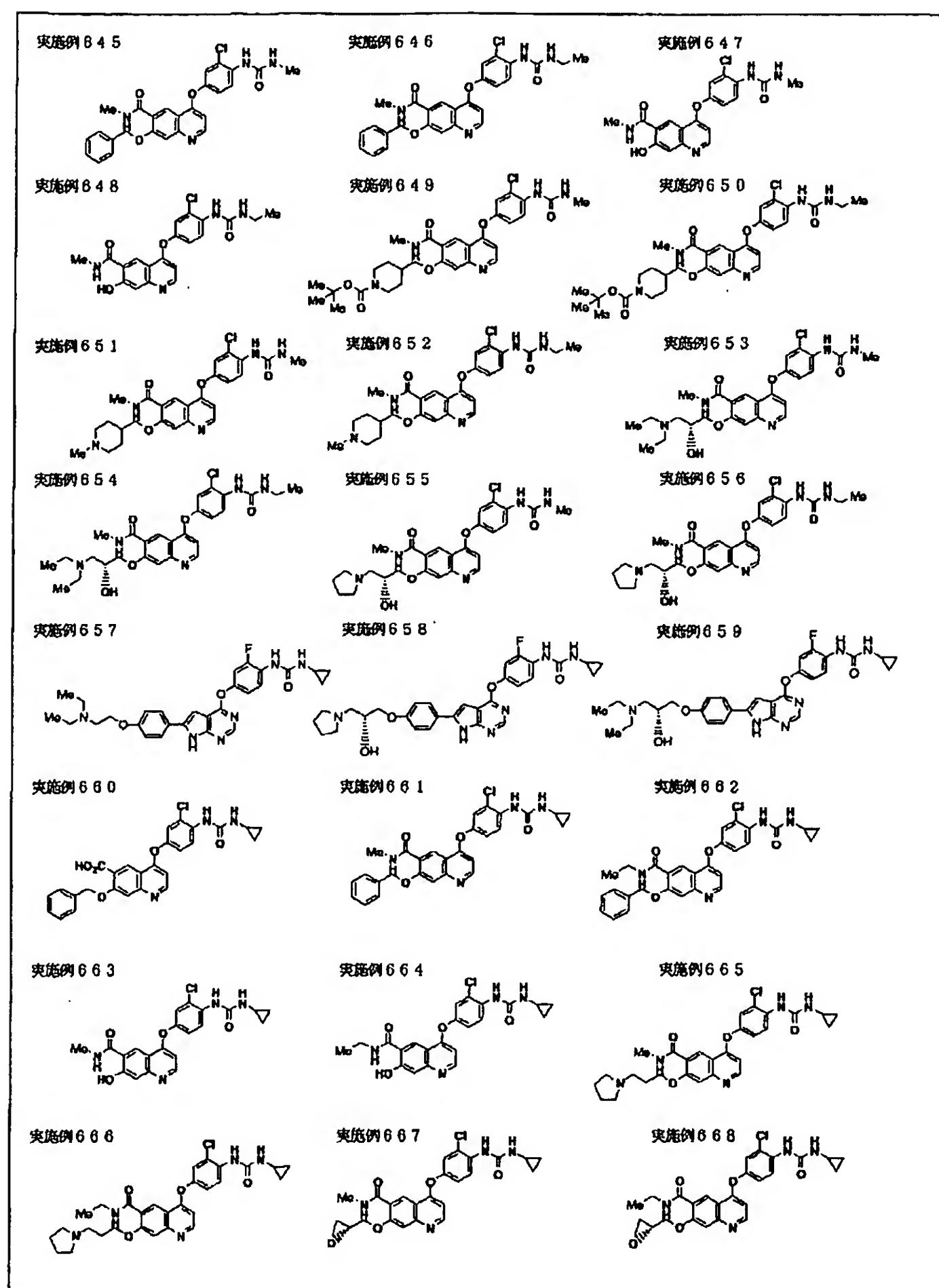


【表 4 7】

10

20

30

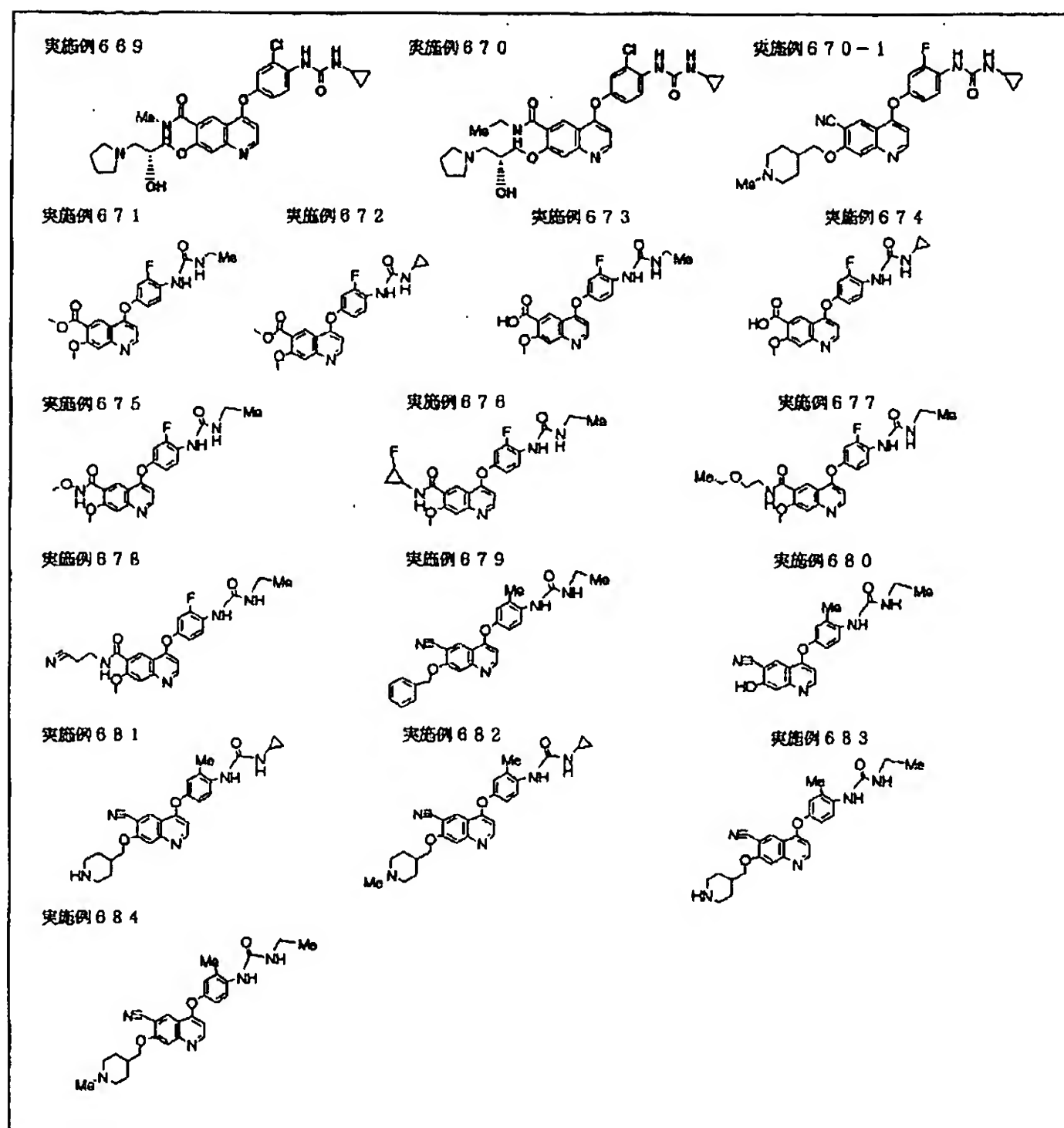


【表 48】

10

20

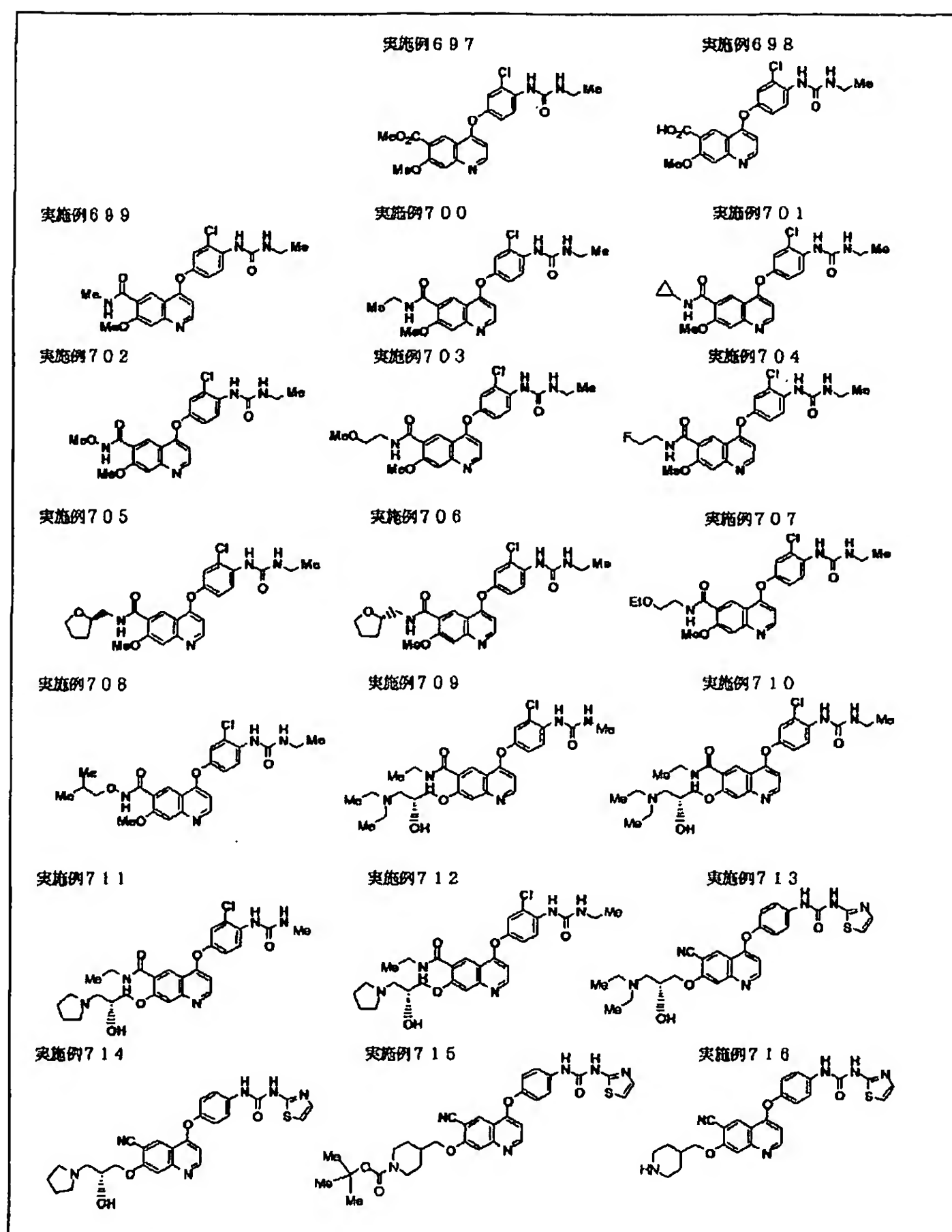
30



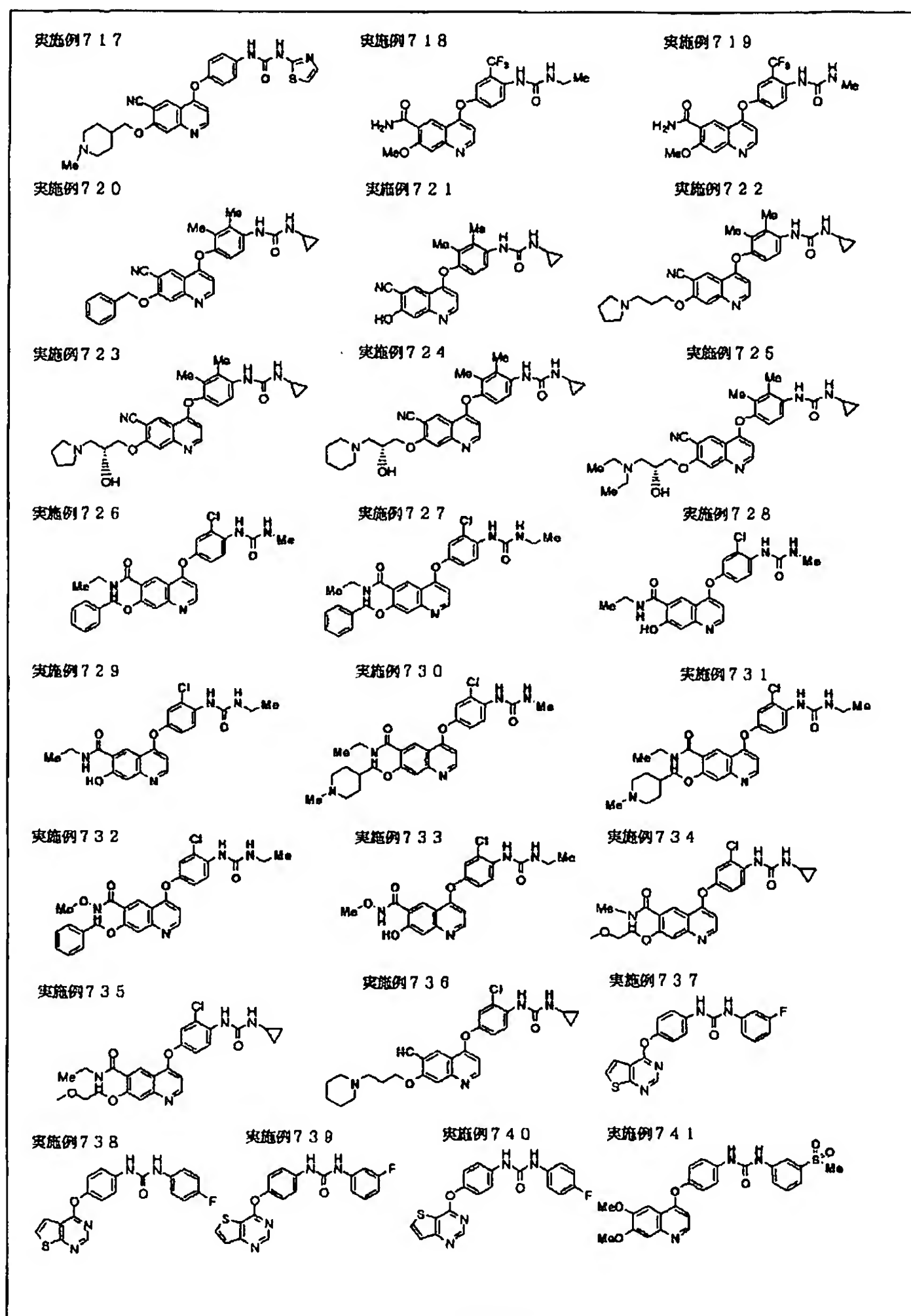
10

20

【表 49】

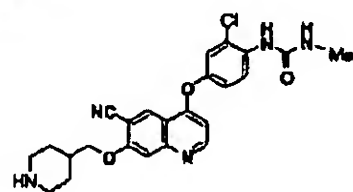


【表 50】

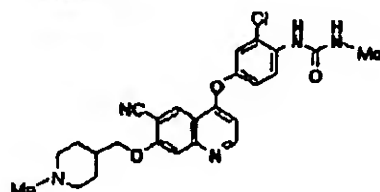


【表 5 1】

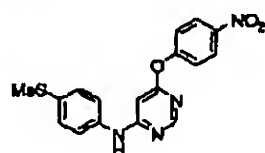
実施例 742



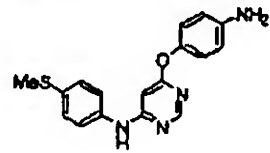
実施例 743



製造例 570-1



製造例 570-2



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/455	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00
C 0 7 D 213/68	C 0 7 D 213/68
C 0 7 D 213/75	C 0 7 D 213/75
C 0 7 D 213/81	C 0 7 D 213/81
C 0 7 D 213/82	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 239/34	C 0 7 D 239/34
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 471/04 1 0 5 C
C 0 7 D 491/048	C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
C 0 7 D 495/04	C 0 7 D 487/04 1 4 0
	C 0 7 D 491/048
	C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

早期審査対象出願

(72)発明者 松倉 正幸

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内

(72)発明者 羽田 融

茨城県鹿島郡波崎町大字砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内

(72)発明者 福田 吉男

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内

(72)発明者 鎌田 淳一

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内

- (72)発明者 高橋 恵子
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 松嶋 知広
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 宮崎 和城
東京都文京区小石川4丁目6番10号 エーザイ株式会社内
- (72)発明者 野本 研一
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州、アンドーバー、コーポレート ドライブ 4 エーザイ
リサーチ インスティテュート内
- (72)発明者 渡辺 達夫
東京都文京区小石川4丁目6番10号 エーザイ株式会社内
- (72)発明者 尾葉石 浩
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 山口 温美
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 鈴木 佐知
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 中村 勝次
東京都文京区小石川4丁目6番10号 エーザイ株式会社内
- (72)発明者 三村 房代
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 山本 裕之
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 松井 順二
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 松井 賢司
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 吉葉 孝子
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 鈴木 康之
岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内
- (72)発明者 有本 達
東京都文京区小石川4丁目6番10号 エーザイ株式会社内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特開平11-158149 (JP, A)
国際公開第00/43366 (WO, A1)
国際公開第97/17329 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D213/82
C07D239/34
C07D401/04
C07D401/12
C07D401/14
C07D405/12
C07D409/12
C07D413/12
C07D417/12

C07D417/14
C07D471/04 104
C07D471/04 105
C07D471/04 114
C07D487/04 140
C07D491/048
C07D495/04 105
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)